

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

Departamento de Química Orgánica I



TESIS DOCTORAL

**Reactividad Diels-Alder de sulfinil dienos: aproximación a la síntesis
de estenina y neoestenina**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Esther Castellanos Santa María

Directores

Roberto Fernández de la Pradilla

Mariola Tortosa Manzanares

Madrid, 2016

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA I

**REACTIVIDAD DIELS-ALDER DE SULFINIL
DIENOS: APROXIMACIÓN A LA SÍNTESIS DE
ESTENINA Y NEOESTENINA**

Tesis doctoral

ESTHER CASTELLANOS SANTAMARÍA



INSTITUTO DE QUÍMICA ORGÁNICA GENERAL, CSIC

Madrid, 2015

Directores:

Dr. Roberto Fernández de la Pradilla, Profesor de Investigación (CSIC)

Dra. Mariola Tortosa Manzanares, Ramón y Cajal (UAM)

*A mi familia por
su apoyo incondicional*

El trabajo presentado en esta memoria ha sido realizado en el Departamento de Síntesis del Instituto de Química Orgánica General del CSIC, entre Enero de 2007 y Julio de 2011, bajo la dirección del Dr. Roberto Fernández de la Pradilla y la Dra. Mariola Tortosa Manzanares. A ambos les quiero expresar mi más sincero agradecimiento por ofrecerme la posibilidad de realizar esta tesis doctoral y por el apoyo prestado a lo largo de todos estos años. Sobre todo, quiero agradecerles su total disponibilidad y apoyo en la escritura de esta tesis doctoral después de cuatro años desde la finalización del trabajo de investigación en 2011.

Este trabajo de investigación ha estado financiado por la Dirección General de Investigación Científica y Técnica (proyectos CTQ2006-04522/BQU y CTQ2009-07752/BQU), así como por la Comunidad Autónoma de Madrid (S-SAL-0249-2006). Quiero agradecer al Ministerio de Economía y Hacienda la concesión de una beca predoctoral FPU (AP2006-02819) para la realización de esta tesis doctoral así como la ayuda económica prestada para una estancia de tres meses en La Universidad de Michigan, bajo la dirección del profesor John Montgomery.

Agradezco al Dr. Bernardo Herradón y al Dr. Eduardo García-Junceda Redondo, directores del Instituto de Química Orgánica General del CSIC durante el periodo de realización de este trabajo, por su acogida en el Instituto. En general, quiero agradecer a todo el personal de los distintos departamentos y servicios del centro, su disponibilidad cuando fue necesaria, que me facilitó el desarrollo de este trabajo.

Quiero agradecer también a todos los compañeros y amigos, que desde el comienzo de esta aventura en 2007, me han regalado momentos fantásticos, me han apoyado en los momentos más difíciles y me han enseñado a ser una mejor profesional y persona. En especial quiero agradecer su cariño y apoyo incondicional a los grandes amigos que he podido hacer durante la realización de esta tesis doctoral y que siguen siendo mis grandes amigos en la actualidad a pesar del paso de los años: a la Dra. Paloma Bernal, al Dr. Mario Luzón, al Dr. Iñigo Larraza, a la Dra. Tati Fernández, a Justo Brasero, a Oscar Calero y al Dr. Ignacio Colomer, entre muchos otros con los que, si bien no guardo tanto contacto, siguen siendo muy buenos amigos. Además, quiero agradecer este trabajo también a mi gran amigo Mario Fernandez, por haber sido una de esas personas que más me han animado a terminar esta tesis y por haberme enseñado a creer en mí misma en un entorno profesional, lo cual me ha ayudado enormemente llevar este trabajo a término.

Quiero dedicar unas palabras de agradecimiento especiales al Dr. Enrique Mann, por su apoyo y cariño incondicional, por creer en mí y recordármelo día tras día, por todo lo que me ha enseñado en la vida y en especial en este momento por toda la ayuda que me ha prestado en terminar esta tesis doctoral. Sin su apoyo, no hubiera sido lo mismo.

Por último y más importante, quiero agradecer el importantísimo apoyo de mi familia. A mi abuela, por quererme tanto. A mi hermano Pablo Castellanos y mi cuñada M^a Carmen Lozano, por lo importantes que han sido, son y serán en mi vida. A mi padre, Santiago Castellanos; esté donde esté, espero que esté orgulloso de mí. Y finalmente a la persona que ha hecho que todo esto sea posible, a mi madre, Paloma Santamaría. A ella le debo todo lo que soy y lo que tengo y a ella le debo todo, incluyendo esta tesis doctoral, más que a nadie en el mundo.

"Your time is limited; don't waste it living someone else's life. Don't be trapped by dogma, which is living the result of other people's thinking. Don't let the noise of other opinions drown your own inner voice. And most important, have the courage to follow your heart and intuition, they somehow already know what you truly want to become. Everything else is secondary."

Steve Jobs

"You cannot connect the dots looking forward; you can only connect them looking backwards, so you have to trust that the dots will somehow connect in your future. You have to trust in something, gut, destiny, life, karma, whatever...Because believing that the dots will connect down the road will give you the confidence to follow your heart."

Steve Jobs

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

En esta memoria se han utilizado las abreviaturas y acrónimos que aparecen en "Guidelines for authors" (*J. Org. Chem.* **2012**) junto con las que se muestran a continuación:

Ac	acetilo
AIBN	2,2'-azobisisobutironitrilo
AM	anhídrido maleico
BHT	2,6-di(<i>t</i> -butil)metilfenol
BOC	<i>tert</i> -Butoxicarbonil
Cat*	catalizador quirral
CCF	cromatografía en capa fina
COD	ciclooctadieno
COSY	espectro de correlación ¹ H- ¹ H
<i>m</i> -CPBA	ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico
DCC	<i>N,N'</i> -diciclohexilcarbodiimida
DCE	dicloroetano
DCM	diclorometano
D-DIPT	diisopropil <i>D</i> -tartrato
DDQ	2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona
DIAD	diisopropilazodicarboxilato
DIBAL-H	hidruro de diisobutilaluminio
DIPEA	di(<i>i</i> -propil)etilamina
DMAP	4-(dimetilamino)piridina
DMF	<i>N,N'</i> -dimetilformamida
DPPA	difenilfosforil azida
ee	exceso enantiomérico
ed	exceso diastereomérico
EM	espectrometría de masas
equiv	equivalente
FTAD	4-fenil-1,2,4-triazolín-3,5-diona
HATU	1,2,3-triazolo[4,5- <i>b</i>]piridinio-3-óxido
HBTU	<i>N,N,N',N'</i> -tetrametil- <i>O</i> -(1 <i>H</i> -benzotriazol-1-il)uronio
HMBC	espectro de correlación ¹ H- ¹³ C a larga distancia
HMDS	hexametildisilazano
HRMS	espectrometría de masas de alta resolución
HSQC	espectro de correlación ¹ H- ¹³ C a un enlace
IMDA	Diels-Alder intramolecular
IR	espectroscopía de infrarrojo
L*	ligando quirral
LA*	ácido de Lewis quirral
LDA	di(<i>i</i> -propil)amiduro de litio
MMPP	monoperoxifitalato de magnesio hexahidratado
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
NFM	<i>N</i> -fenilmaleimida
NMO	<i>N</i> -óxido de metilmorfolina
NOE	efecto nuclear Overhauser
PPTS	<i>p</i> -toluensulfonato de piridinio
re	relación enantiomérica
rd	relación diastereomérica
RMN	resonancia magnética nuclear
t	tiempo

ta	temperatura ambiente
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TBDMS	<i>tert</i> -butildimetilsililo
TBDPS	<i>tert</i> -butildifenilsililo
TBS	<i>tert</i> -butildimetilsililo
TFA	ácido trifluoroacético
TFE	tetrafluoroetileno
THF	tetrahidrofurano
TIPS	triisopropilsililo
TMEDA	tetrametiletilendiamina
TMS	trimetilsililo
TPAP	perrutenato de tetrapropilamonio
<i>p</i> -Tol	<i>para</i> -tolilo
Ts	tosilo

RESUMEN

REACTIVIDAD DIELS-ALDER DE SULFINIL DIENOS: APROXIMACIÓN A LA SÍNTESIS DE ESTENINA Y NEOESTENINA.

INTRODUCCIÓN.

La reacción de Diels-Alder es un proceso fundamental en Química Orgánica moderna, que se ha convertido en una herramienta fundamental para la construcción de anillos de 6 miembros. Desde su descubrimiento por Otto Diels y Kurt Alder en 1928, esta transformación ha sido ampliamente empleada como pilar fundamental sobre el que se han desarrollado diversas metodologías sintéticas para la síntesis de productos naturales. La relevancia de la reacción de Diels-Alder en el contexto de la Química Orgánica radica en el hecho de que esta transformación permite la creación directa de 4 centros estereogénicos en un solo paso y con elevado regio- y estereocontrol. Este hecho hace de la reacción de Diels-Alder una de las herramientas más potentes para la síntesis de sistemas policíclicos a partir de precursores comerciales. En este sentido, la versión asimétrica de la reacción de Diels-Alder añade una importante ventaja a la versión racémica y es que los 4 centros estereogénicos pueden ser formados con elevada enantio y diastereoselectividad, permitiendo la formación directa de sistemas policíclicos de forma enantiopura.

Con respecto a las formas de inducir asimetría en un proceso Diels-Alder, existen 4 estrategias fundamentales: a) el uso de dienófilos quirales, b) el uso de ácidos de Lewis quirales, c) el uso de organocatalizadores quirales y d) el uso de dienos quirales. De estas cuatro estrategias, la menos empleada es el uso de dienos quirales, debido a la escasez de métodos eficientes y generales para la síntesis de estos sustratos. En este contexto y motivados por el limitado número de métodos de síntesis de dienos quirales, nuestro grupo ha desarrollado diferentes metodologías para la síntesis de sulfinil dienos enantiopuros, que han resultado bastante generales y muy efectivas. Además, en trabajos previos de nuestro grupo, se estudió preliminarmente la reactividad Diels-Alder de estos dienos quirales. El trabajo llevado a cabo en esta tesis pretendía en primer lugar, completar el trabajo previamente iniciado por nuestro grupo en este sentido y en segundo lugar el empleo de esta metodología para la síntesis de la (–)-Estenina y la (–)-Neoestenina. Por este motivo, esta tesis se ha estructurado en dos partes diferenciadas, como sigue:

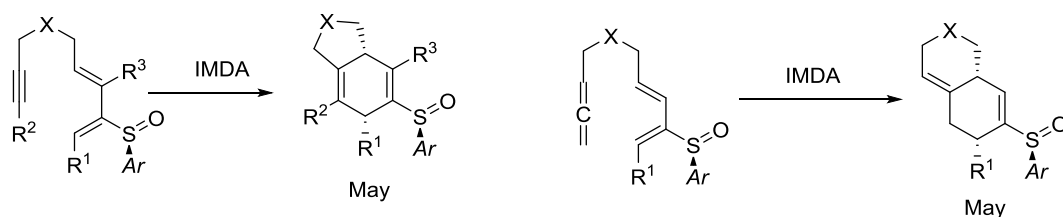
- **PARTE A:** Reactividad Diels-Alder intramolecular de 2-sulfinil dienos con dienófilos no activados.
- **PARTE B:** Aproximación a la síntesis de (–)-Estenina y la (–)-Neoestenina.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

PARTE A: Reactividad Diels-Alder intramolecular de 2-sulfinil dienos con dienófilos no activados.

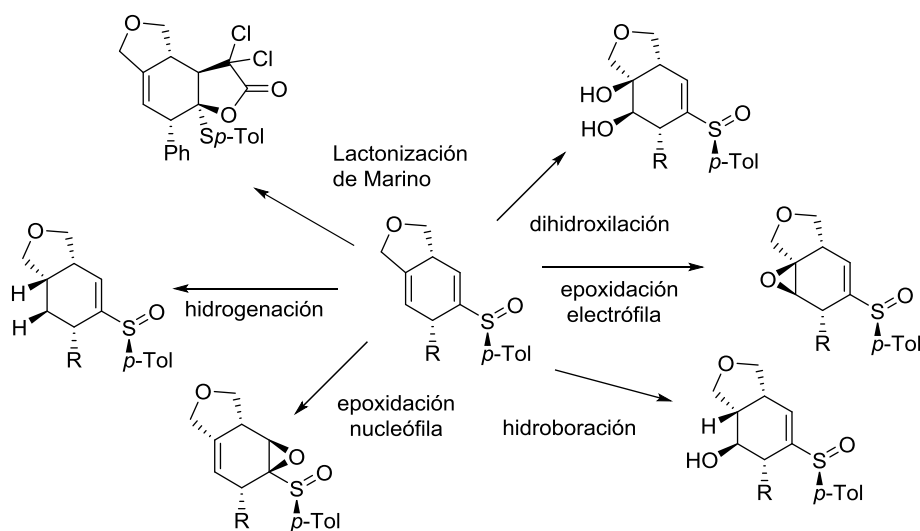
Hemos estudiado a fondo la reactividad de 2-sulfinil dienos en la reacción de Diels-Alder intramolecular con dienófilos inactivados, más concretamente con alquinos y alenos (Esquema 1). La principal conclusión del estudio es que la cicloadición tiene lugar en condiciones suaves, con elevada selectividad y con la preservación de la unidad de vinil sulfóxido, que resulta sintéticamente útil para posteriores transformaciones asimétricas.

Esquema 1



Además, hemos llevado a cabo estudios de reactividad de los cicloaductos y hemos podido demostrar que la presencia del sulfóxido permite la funcionalización selectiva de los dos dobles enlaces presentes, permitiendo con ello la formación de estructuras bicíclicas alta- y diferentemente sustituidas (Esquema 2).

Esquema 2

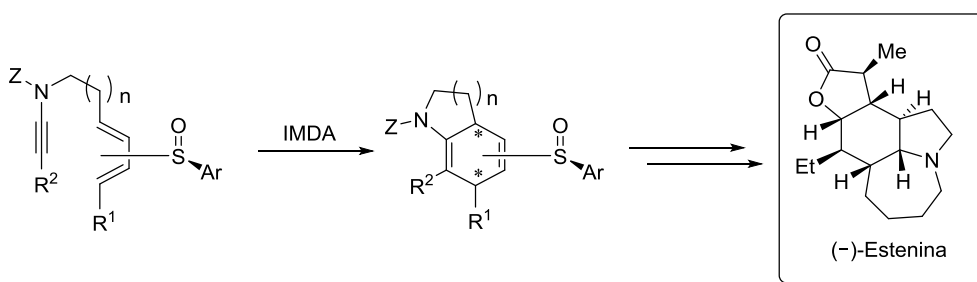


PARTE B: Aproximación a la síntesis de (-)-Estenina y la (-)-Neoestenina.

Dos diferentes estrategias han sido evaluadas:

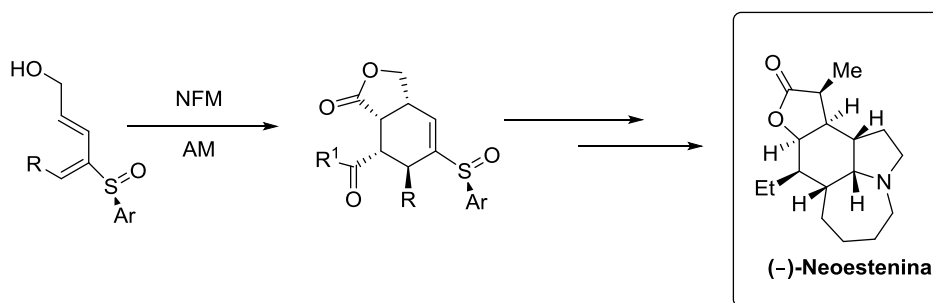
A) La primera estrategia es una ruta para la síntesis de la (-)-Estenina basada en la reacción de Diels-Alder intramolecular entre 2-sulfinil dienos e inamidas (Esquema 3). En primer lugar, evaluamos la viabilidad del empleo de inamidas como dienófilos. La primera conclusión de este estudio, era que las inamidas mostraban elevada reactividad como dienófilos en esta transformación. De hecho, las inamidas mostraron mayor reactividad que los análogos alquinos o alenos. Sin embargo, la selectividad del proceso se redujo considerablemente y desafortunadamente este hecho nos hizo abandonar esta ruta para la síntesis enantioselectiva de la (-)-Estenina.

Esquema 3



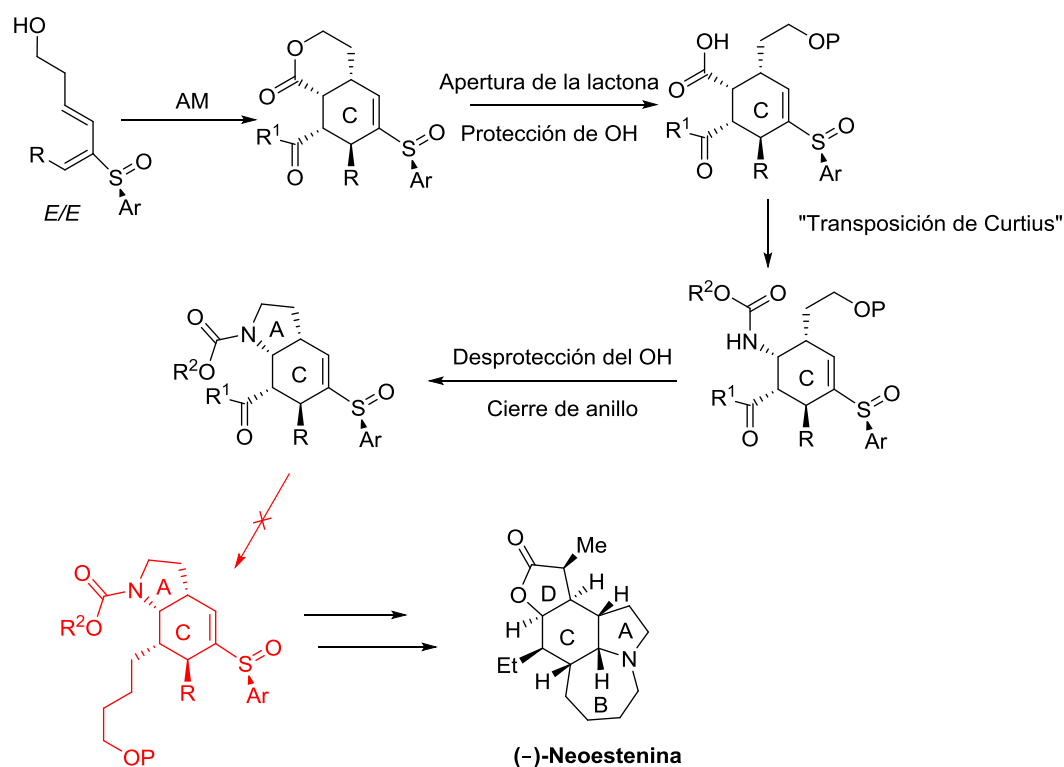
B) La segunda estrategia es una ruta para la síntesis de la (-)-Neoestenina basada en la reacción de Diels-Alder intermolecular entre *E/E* 2-sulfinil dienos con dienófilos cíclicos, como anhídrido maleico (AM) o *N*-fenilmaleimida (NFM) (Esquema 4). La primera cuestión a abordar en la ruta de síntesis propuesta, era la reactividad de los sulfinil dienos de geometría *E/E* en la reacción de Diels-Alder. Por ello, llevamos a cabo un estudio con varios dienófilos cíclicos y se demostró que los mismos daban lugar a los cicloaductos con buenas selectividades.

Esquema 4



Una vez demostrada la idoneidad de la metodología que estábamos proponiendo como la etapa clave de la ruta sintética, iniciamos la síntesis de la (-)-Neoestenina. Fuimos capaces de formar con éxito los anillos A y C presentes en el producto natural, pero encontramos ciertas dificultades en la formación del anillo B (Esquema 5).

Esquema 5



CONCLUSIONES.

El trabajo llevado a cabo en esta tesis se ha focalizado en la reacción de Diels-Alder asimétrica de 2-sulfinil dienos enantiopuros y el uso de esta metodología para la síntesis de los alcaloides de la familia Estemona, (-)-Estenina y (-)-Neoestenina. En relación a la reactividad de sulfinil dienos en la reacción de Diels-Alder, hemos demostrado que estos sustratos dan lugar a la cicloadición intramolecular con dienófilos no activados tanto en condiciones térmicas como catalizadas y en todos los casos en condiciones bastante suaves. La metodología desarrollada permite la formación de un amplio número de carbo- y heterociclos, con estructuras bi- y tricíclicas, y en muchos casos con buenos rendimientos y elevada selectividad. Además, hemos demostrado que la manipulación selectiva de los cicloaductos permite la formación de sustratos altamente funcionalizados. Finalmente, hemos explorado la aplicación de esta metodología para la síntesis de la (-)-Estenina y (-)-Neoestenina y, a pesar de no haber sido capaces de sintetizar los productos naturales, hemos demostrado que las rutas sintéticas propuestas permiten la formación de intermediarios avanzados con la estereoquímica deseada en los centros estereogénicos presentes en los productos naturales.

SUMMARY

DIELS-ALDER REACTIVITY OF SULFINYL DIENES: APPROACH TOWARDS THE TOTAL SYNTHESIS OF STENINE AND NEOSTENINE.

INTRODUCTION

The Diels-Alder reaction is a fundamental process in modern Organic Chemistry that has become one of the key synthetic tools in the formation of 6-membered rings. Since its discovery by Otto Diels and Kurt Alder in 1928, this reaction has been widely employed as an essential pillar onto which several synthetic methodologies have been developed for the synthesis of complex natural products. The relevance of the Diels-Alder reaction in the context of Organic Chemistry relies on the fact that this transformation allows for the straightforward creation of 4 stereogenic centers in a single step, with high regio- and stereocontrol. This feature makes the Diels-Alder reaction to be one of the most powerful tools in the synthesis of polycyclic systems from available commercial precursors. In this sense, the asymmetric version of the Diels-Alder reaction adds one important advantage to the racemic version and it is that these 4 stereogenic centers can be created with high enantio- and diastereoselectivity, enabling the straightforward synthesis of enantiopure polycyclic systems.

With regard to the ways to induce asymmetry in a Diels-Alder process, basically four main strategies have been employed so far: a) the use of quiral dienophiles, b) the use of quiral Lewis acids, c) the use of quiral organocatalysis and d) the use of quiral dienes. From these 4 strategies, the less employed one is the use of quiral dienes due to the lack of efficient and general methods for the synthesis of these substrates. In this context and motivated by the limited methods for the synthesis of quiral dienes, our group developed different methodologies for the synthesis of enantiopure sulfinyl dienes, which resulted quite general and highly effective. Furthermore, in some former studies preceding this thesis, our group studied preliminary the reactivity of these quiral dienes in the Diels-Alder reaction. The work performed in this thesis aims firstly at completing the work performed previously in our group to this regard and secondly at the use of the methodology in the synthesis of (–)-Stenine and (–)-Neostenine. Therefore, this thesis has been structured as two separated parts, which are the following:

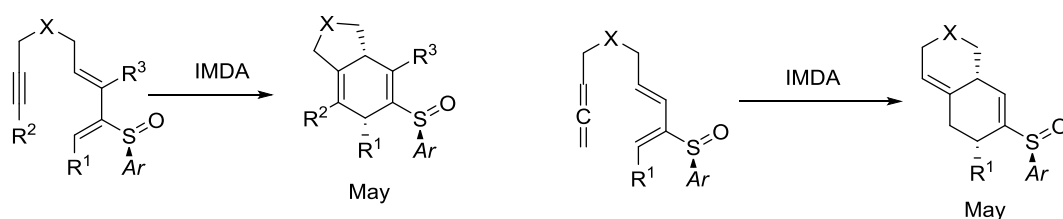
- **PART A:** Reactivity of 2-sulfinyl dienes in the intramolecular Diels-Alder reaction with inactivated dienophiles.
- **PART B:** Approach towards the total synthesis of (–)-Stenine and (–)-Neostenine.

RESULTS AND DISCUSSION

PART A: Reactivity of 2-sulfinyl dienes in the intramolecular Diels-Alder reaction with inactivated dienophiles.

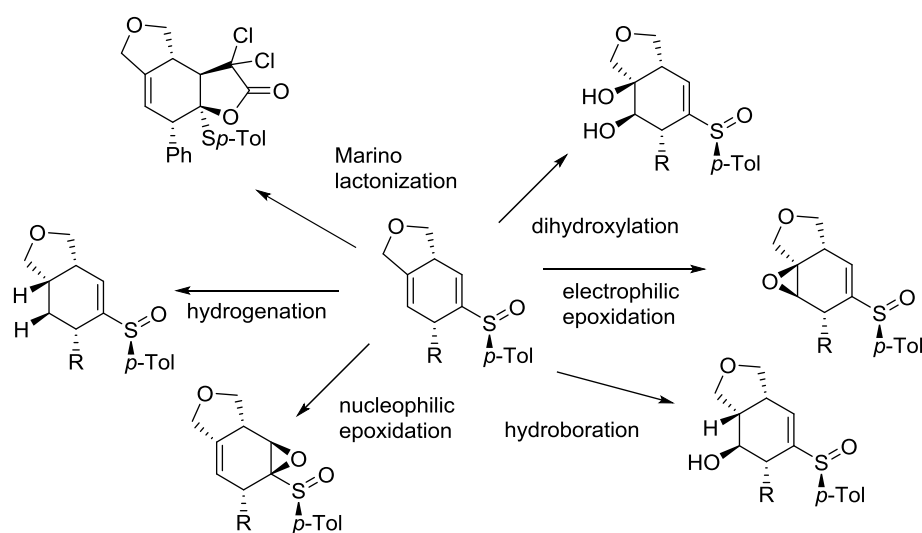
We have thoroughly investigated the reactivity of 2-sulfinyl dienes in the intramolecular Diels-Alder reaction with inactivated dienophiles, more precisely with alkynes and allenes (Scheme 1). The main conclusion is that the cycloaddition takes place in remarkably mild conditions, with good selectivities and with preservation of the synthetically useful vinyl sulfoxide unit.

Scheme 1



Moreover, we have performed some studies aimed at further functionalization of the cycloadducts and we have demonstrated that the presence of the vinyl sulfoxide unit enables the selective functionalization of the two different double bonds, thus allowing the formation of highly and differently substituted bicyclic substrates (Scheme 2).

Scheme 2

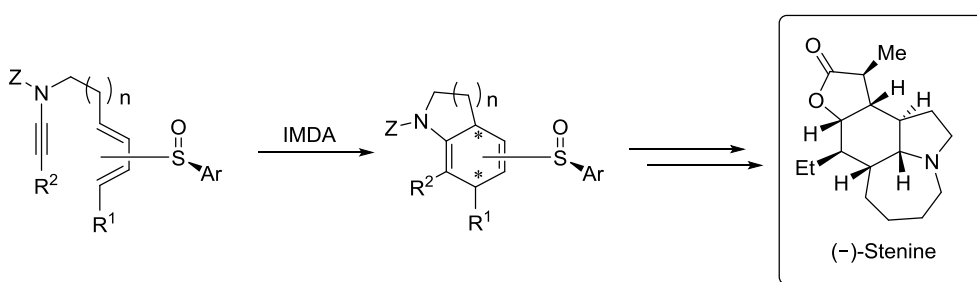


PART B: Approach towards the total synthesis of (–)-Stenine and (–)-Neostenine.

Two different strategies have been evaluated:

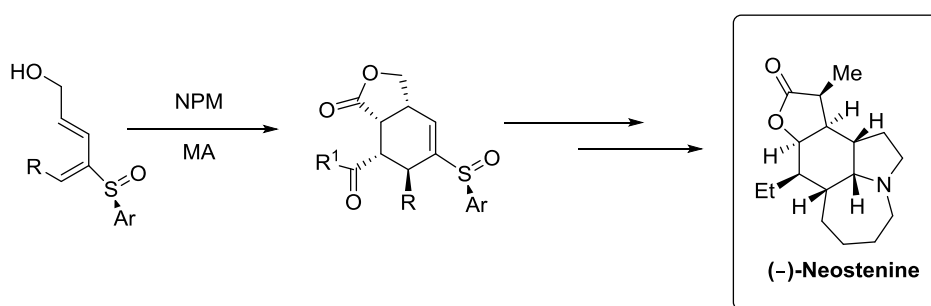
C) The first strategy is a synthetic route towards (–)-Stenine based on the intramolecular Diels-Alder reaction between 2-sulfinyl dienes and ynamides (Scheme 3). We first evaluated the viability of using ynamides as dienophiles. The first conclusion of this reactivity study was that ynamides showed good reactivity as dienophiles in this transformation. In fact, these dienophiles showed higher reactivity than the analogues alkynes and allenes. However, the selectivity of the process was reduced considerably and unfortunately this fact prevented us in using the methodology as an enantioselective route for the total synthesis of (–)-Stenine.

Scheme 3



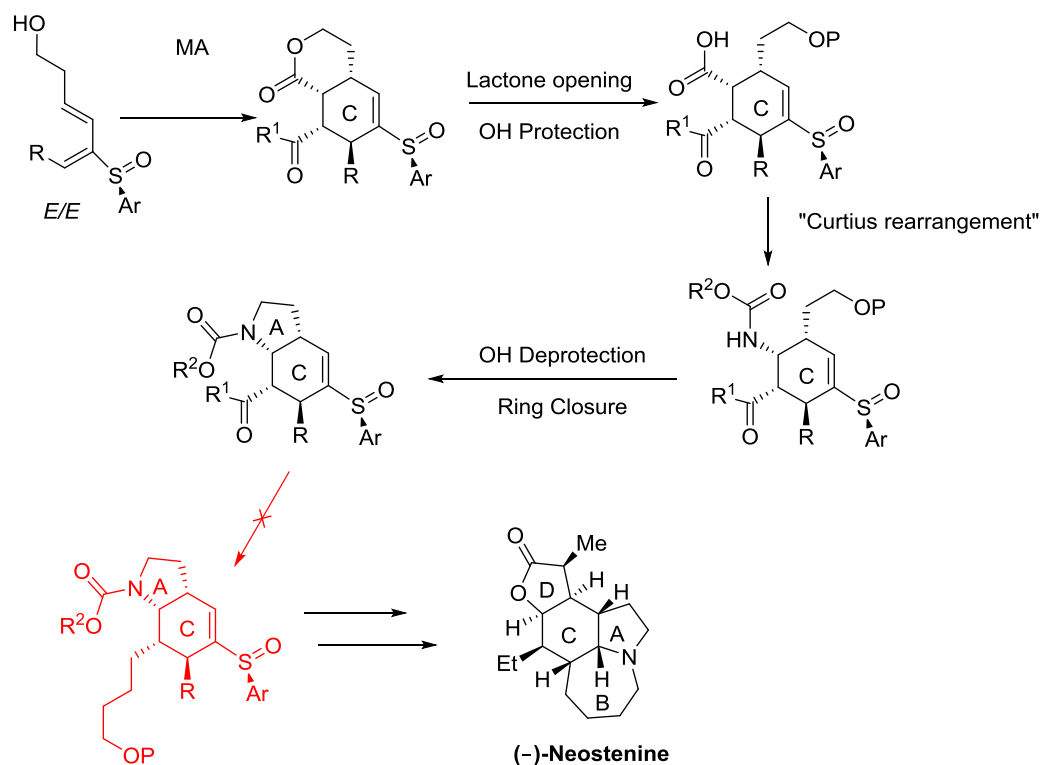
D) The second strategy is a synthetic route towards (–)-Neostenine based on the intermolecular Diels-Alder reaction of *E/E* 2-sulfinyl dienes with cyclic dienophiles like maleic anhydride (MA) or *N*-phenylmaleimide (NPM) (Scheme 4). The first key issue to address was the evaluation of the reactivity of *E/E* sulfinyl dienes in the intermolecular Diels-Alder reaction. Therefore, we performed a reactivity study with cyclic dienophiles and we demonstrated that the *E/E* sulfinyl dienes yielded the cycloadducts with good selectivities.

Scheme 4



Once we confirmed the suitability of the methodology we were proposing as the key step in the synthetic route, we initiated the total synthesis of (–)-Neostenine based on it. We were able to create successfully the A and C rings of the alkaloid, but we found some difficulties in the formation of the B ring (Scheme 5).

Scheme 5



CONCLUSIONS

The work performed in this thesis has been focused on the asymmetric Diels-Alder reaction of enantiopure 2-sulfinyl dienes and the use of this synthetic methodology in the total synthesis of the *Stemona* alkaloids, (-)-Stenine and (-)-Neostenine. With regard to the reactivity of enantiopure 2-sulfinyl dienes in the Diels-Alder reaction, we have demonstrated that these substrates undergo thermal and catalyzed intramolecular Diels-Alder cycloadditions with inactivated dienophiles under remarkable mild conditions. The synthetic methodology developed allows the formation of a wide number of carbo- and heterocycles, with a bicyclic or tricyclic structure, and in many cases with good yields and high diastereoselectivities. We have also demonstrated that the selective manipulation of the cycloadducts enables the preparations of highly functionalized substrates. Finally, we have explored the application of this methodology to the synthesis of (-)-Stenine and (-)-Neostenine and although we have not been able to synthesize the natural products, we have demonstrated that the synthetic routes proposed allow the formation of advanced intermediate substrates with the required stereochemistry in the stereogenic centers of the final products.

ÍNDICE

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN GENERAL.....	353
PARTE A: REACTIVIDAD DIELS-ALDER DE SULFINIL DIENOS.....	42
CAPÍTULO II: REACTIVIDAD DIELS-ALDER INTRAMOLECULAR DE SULFINIL DIENOS Y DIENÓFILOS NO ACTIVADOS.	45
II.1 INTRODUCCIÓN.	47
II.2 ANTECEDENTES GENERALES.	51
II.2.1 Uso de alquinos no activados como dienófilos.	51
II.2.1.1 Reacciones de Diels-Alder intramoleculares catalizadas por níquel.	51
II.2.1.2 Reacciones de Diels-Alder intramoleculares catalizadas por rodio.	53
II.2.1.3 Reacciones de Diels-Alder intramoleculares catalizadas por paladio.....	57
II.2.1.4 Reacciones de Diels-Alder intramoleculares catalizadas por oro.....	58
II.2.1.5 Reacciones de Diels-Alder intramoleculares catalizadas por cobre.	59
II.2.1.6 Reacciones de Diels-Alder intramoleculares catalizadas por iridio.	60
II.2.2 Uso de alenos como dienófilos.....	61
II.2.3 Participación de átomos de azufre quirales en la cicloadición de Diels-Alder intramolecular.....	64
II.3 ANTECEDENTES DEL GRUPO.....	65
II.4 OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO.	69
II.5 SÍNTESIS DE SUSTRATOS DE PARTIDA.	72
II.5.1 Síntesis de yodo vinil sulfóxidos.	73
II.5.2 Síntesis de vinil estannanos.	74
II.5.3 Síntesis de sulfinil dienos.	76
II.6 DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	78
II.6.1 Optimización de los tiempos de reacción y de la diastereoselectividad del proceso.....	78
II.2.1.7 Cicloadición de sulfoximinoil dienos.	78
II.2.1.8 Empleo de catalizadores de Cu(I).	80

II.6.2	Ampliación del estudio de la cicloadición de Diels-Alder intramolecular de sufinil dienos con ejemplos no estudiados previamente.....	82
II.2.1.9	Cambio del sustituyente en posición 1 del dieno.....	82
II.2.1.10	Grado de sustitución en el dieno.....	83
II.2.1.11	Ésteres como conectores entre dieno y dienófilo.....	85
II.2.1.12	Haluros de alquínilo como dienófilos.....	86
II.2.1.13	Acceso a sistemas tricíclicos.....	87
II.2.1.14	Alenos como dienófilos.....	88
II.6.3	Estudio de reactividad general de los cicloaductos.....	90
II.6.4	Asignación estructural.....	93
II.7	CONCLUSIONES.....	96
II.8	PARTE EXPERIMENTAL.....	99
II.8.1	Materiales y métodos.....	99
II.8.2	Síntesis de sulfinil butadienos.....	100
II.8.2.1	Procedimiento general de síntesis de alquínil sulfóxidos ópticamente puros.....	100
II.8.2.1.1	Síntesis de (+)-(S)-1-Hexinil <i>p</i> -tolil sulfóxido, 1a	101
II.8.2.1.2	Síntesis de (+)-(S)-2-Feniletinil <i>p</i> -tolil sulfóxido, 1b	101
II.8.2.1.3	Síntesis de (S)-1-(3,3-Dimetilbutinil) <i>p</i> -tolil sulfóxido, 1c	102
II.8.2.1.4	Síntesis de (-)-(S)-1-Ciclohexen-1-iletinil <i>p</i> -tolil sulfóxido, 1d	102
II.8.2.1.5	Síntesis de <i>terc</i> -Butil(pent-4-iniloxi)difenilsilano, 2	103
II.8.2.1.6	Síntesis de (+)-(S)- <i>terc</i> -Butildifenil-[5-(<i>p</i> -tolilsulfinil)pent-4-iniloxi]silano, 1e	103
II.8.2.2	Procedimiento general de síntesis de (<i>E</i>)-1-sulfinil alquenil tributilestannanos.....	104
II.8.2.2.1	Síntesis de (+)-(S)-[(<i>E</i>)-1-(<i>p</i> -Tolilsulfinil)hex-1-enil]tributilestannano, 3a	104
II.8.2.2.2	Síntesis de (-)-(S)-[(<i>E</i>)-2-Fenil-1-(<i>p</i> -tolilsulfinil)vinil]tributilestannano, 3b	105

II.8.2.2.3	Síntesis de (-)-(S)-[(E)-3,3-Dimetil-1-(p-tolilsulfinil)but-1-enil]tributilestannano, 3c	105
II.8.2.2.4	Síntesis de (-)-(S)-[(E)-2-Ciclohexen-1-il-1-(p-tolilsulfinil)vinil]tributilestannano, 3d	106
II.8.2.2.5	Síntesis de (-)-(S)-(E)- <i>terc</i> -Butildifenil-[5-(p-tolilsulfinil)-5-(tributilestannil)pent-4-eniloxi]silano, 3e	106
II.8.2.3	Procedimiento general de síntesis de 1-yodo-1-sulfinil alquenos.....	107
II.8.2.3.1	Síntesis de (-)-(S)-(E)-1-(p-Tolilsulfinil)-1-yodohex-1-eno, 5a	107
II.8.2.3.2	Síntesis de (-)-(S)-(E)-2-Fenil-1-(p-tolilsulfinil)-1-yodoeteno, 5b	108
II.8.2.3.3	Síntesis de (-)-(S)-(E)-1-(p-Tolilsulfinil)-1-yodo-3,3-dimetilbut-1-eno, 5c	108
II.8.2.3.4	Síntesis de (-)-(S)-(E)-2-Ciclohexen-1-il-1-(p-tolilsulfinil)-1-yodoeteno, 5d	109
II.8.2.3.5	Síntesis de (-)-(S)-(E)- <i>terc</i> -Butil-[5-yodo-5-(p-tolilsulfinil)pent-4-eniloxi]difenilsilano, 5e	109
II.8.2.3.6	Síntesis de (-)-(S)-[(E)-5-Yodo-5-(p-tolilsulfinil)]pent-4-en-1-ol, 6e	110
II.8.2.3.7	Síntesis de (-)-(S)-(E)-[1,5-Diyodo-1-(p-tolilsulfinil)]pent-1-eno, 7e	110
II.8.2.4	Síntesis de (E)-3-(Tributilestannil)prop-2-en-1-ol, 8 , y (Z)-3-(Tributilestannil)prop-2-en-1-ol, 9	111
II.8.2.5	Procedimiento general de adición de estannil cupratos de litio sobre alquinos.....	112
II.8.2.5.1	Síntesis de (E)-3-(Tributylstannil)but-2-en-1-ol, 11	112
II.8.2.5.2	Síntesis del ácido (E)-3-(Tributylstannil)acrílico, 12	113
II.8.2.6	Síntesis de (E)-Prop-2-inil 3-(tributylstannil)acrilato, 13	113
II.8.2.7	Síntesis de 3-(Tributilestannil)ciclohex-2-enona, 14	114
II.8.2.8	Síntesis de 2-[N-(<i>terc</i> -Butoxicarbonil)amino]piridina, 15	114
II.8.2.9	Síntesis de 2-Etilaminopiridina, 17	115
II.8.2.10	Síntesis de (±)-(R)-3-(Tributilestannil)ciclohex-2-en-1-ol, (±)- 18 y (+)-(R)-3-(Tributilestannil)ciclohex-2-en-1-ol, 18	116
II.8.2.10.1	Determinación de la configuración absoluta de 18	117

II.8.2.11	Procedimiento general de síntesis de hidroxí 4-sulfinil butadienos.	118
II.8.2.11.1	Síntesis de (-)-(R)-4-(p-Tolilsulfinil)nona-2-(E)-4-(Z)-dien-1-ol, 8a	118
II.8.2.11.2	Síntesis de (-)-(S)-5-Fenil-4-(p-tolilsulfinil)penta-2-(E)-4-(Z)-dien-1-ol, 19b	119
II.8.2.11.3	Síntesis de (-)-(S)-6,6-Dimetil-4-(p-tolilsulfinil)hepta-2-(E)-4-(Z)-dien-1-ol, 19c	120
II.8.2.11.4	Síntesis de (-)-(S)-5-(Ciclohexen-1-il)-4-(p-tolilsulfinil)penta-2-(E)-4-(Z)-dien-1-ol, 19d	120
II.8.2.11.5	Síntesis de (-)-(S)-8-Iodo-4-(p-tolilsulfinil)octa-2-(E)-4-(Z)-dien-1-ol, 19e	121
II.8.2.11.6	Síntesis de (-)-(R,S _S)-3-[(Z)-2-Fenil-1-(p-tolilsulfinil)vinil]ciclohex-2-en-1-ol, 19f	121
II.8.2.11.7	Síntesis de (-)-(S)-3-Metil-5-fenil-4-(p-tolilsulfinil)penta-2-(E)-4-(Z)-dien-1-ol, 19g	122
II.8.2.11.8	Síntesis del ácido (S)-5-Fenil-4-(p-tolilsulfinil)penta-2-(E)-4-(Z)-dienoico, 19h	123
II.8.2.12	Procedimiento general de síntesis de éteres propargílicos de hidroxí 4-sulfinil butadienos.	123
II.8.2.13	Procedimiento general de la reacción tipo Mitsunobu de hidroxí 4-sulfinil butadienos.	123
II.8.3	Cicloadiciones Diels-Alder de sulfinil dieninos.	124
II.8.3.1	Síntesis de (-)-(R)-4-Oxa-8-(p-tolilsulfinil)-6-(E)-8-(Z)-tridecadien-1-ino, 20a , (+)-(3aR,6R,S _S)-6-n-Butil-5-(p-tolilsulfinil)-1,3,3a,6-tetrahidroisobenzofurano, 21a y (-)-(3aS,6S,S _S)-6-n-Butil-5-(p-tolilsulfinil)-1,3,3a,6-tetrahidroisobenzofurano, 22a	125
II.8.3.2	Síntesis de (S)-4-Oxa-9-fenil-8-(p-tolilsulfinil)-6-(E)-8-(Z)-nonadien-1-ino, 20b , (+)-(3aR,6S,S _S)-6-Fenil-5-(p-tolilsulfinil)-1,3,3a,6-tetrahidroisobenzofurano, 21b , y (+)-(3aS,6R,S _S)-6-Fenil-5-(p-tolilsulfinil)-1,3,3a,6-tetrahidroisobenzofurano, 22b	127
II.8.3.3	Síntesis de (R)-4-Oxa-10,10-dimetil-8-(p-tolilsulfinil)-6-(E)-8-(Z)-undecadien-1-ino, 20c , (3aR,6R,S _S)-6- <i>terc</i> -Butil-5-(p-tolilsulfinil)-1,3,3a,6-tetrahidroisobenzofurano, 21c , y (3aS,6S,S _S)-6- <i>terc</i> -Butil-5-(p-tolilsulfinil)-1,3,3a,6-tetrahidroisobenzofurano, 22c	128
II.8.3.4	Síntesis de (S)-4-Oxa-9-(Ciclohex-1-enil)-8-(p-tolilsulfinil)-6-(E)-8-(Z)-nonadien-1-ino, 20d , (3aR,6S,S _S)-6-(Ciclohex-1-enil)-5-(p-tolilsulfinil)-1,3,3a,6-	

tetrahidroisobenzofurano, 21d , y (3a <i>S</i> ,6 <i>R</i> , <i>S_S</i>)-6-(Ciclohex-1-enil)-5-(<i>p</i> -tolilsulfinil)-1,3,3a,6-tetrahidroisobenzofurano, 22d .	129
II.8.3.5 Síntesis of <i>N</i> -(Prop-2-inil)- <i>p</i> -toluensulfonamida, 24 .	130
II.8.3.6 Síntesis de (–)-(S)- <i>N</i> -Prop-2-inil- <i>N</i> -[8-yodo-4-(<i>p</i> -tolilsulfinil)octa-2-(<i>E</i>)-4-(<i>Z</i> -dienil]- <i>p</i> -toluensulfonamida, 20e , (3a <i>R</i> ,5a <i>R</i> , <i>S_S</i>)-5-(<i>p</i> -Tolilsulfinil)-2-tosil-1,2,3,3a,5a,6,7,8-octahidrociclopenta[<i>e</i>]isoindol, 21e , y (3a <i>S</i> ,5a <i>S</i> , <i>S_S</i>)-5-(<i>p</i> -Tolilsulfinil)-2-tosil-1,2,3,3a,5a,6,7,8-octahidrociclopenta[<i>e</i>]isoindol, 22e .	131
II.8.3.7 Síntesis de (1 <i>R</i> , <i>S_S</i>)-(Z)-(2-[(3-Prop-2-iniloxi)ciclohex-1-enil]-2-(<i>p</i> -tolilsulfinil)vinil)benceno, 20f , y (–)-(2a <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,8a <i>R</i> , <i>S_S</i>)-4-Fenil-5-(<i>p</i> -tolilsulfinil)-2a,4,6,7,8,8a-hexahidro-2 <i>H</i> -nafto[1,8- <i>bc</i>]furano, 21f .	132
II.8.3.8 Síntesis de (–)-(S)-4-Oxa-7-metil-9-fenil-8-(<i>p</i> -tolilsulfinil)-6-(<i>E</i>)-8-(<i>Z</i>)-nonadien-1-ino, 20g , (–)-(3a <i>S</i> ,6 <i>S</i> , <i>S_S</i>)-4-Metil-6-fenil-5-(<i>p</i> -tolilsulfinil)-1,3,3a,6-tetrahidroisobenzofurano, 21g , y (+)-(3a <i>R</i> ,6 <i>R</i> , <i>S_S</i>)-4-Metil-6-fenil-5-(<i>p</i> -tolilsulfinil)-1,3,3a,6-tetrahidroisobenzofurano, 22g .	133
II.8.3.9 Síntesis de (S)-Prop-2-inil-5-fenil-4-(<i>p</i> -tolilsulfinil)penta-2-(<i>E</i>)-4-(<i>Z</i>)-dienoato, 20h .	134
II.8.3.10 Síntesis de (<i>R</i>)-4-oxa-1-Bromo-8-(<i>p</i> -tolilsulfinil)-6-(<i>E</i>)-8-(<i>Z</i>)-tridecadien-1-ino, 20i , (+)-(3a <i>R</i> ,6 <i>S</i> , <i>S_S</i>)-7-Bromo-6- <i>n</i> -butil-5-(<i>p</i> -tolilsulfinil)-1,3,3a,6-tetrahidroisobenzofurano, 21i , y (+)-(3a <i>S</i> ,6 <i>R</i> , <i>S_S</i>)-7-Bromo-6- <i>n</i> -butil-5-(<i>p</i> -tolilsulfinil)-1,3,3a,6-tetrahidroisobenzofurano, 22i .	135
II.8.3.11 Síntesis de 2-[(Trimetilsilil)etnil]anilina, 25 .	136
II.8.3.12 Síntesis de <i>N</i> -{2-[(Trimetilsilil)etnil]fenil}- <i>p</i> -toluensulfonamida, 26 .	137
II.8.3.13 Síntesis de <i>N</i> -(2-Etnilfenil)- <i>p</i> -toluensulfonamida, 27 .	137
II.8.3.14 Síntesis de (S)- <i>N</i> -(2-Etnilfenil)- <i>N</i> -[5-fenil-4-(<i>p</i> -tolilsulfinil)penta-2-(<i>E</i>)-4-(<i>Z</i> -dienil]- <i>p</i> -toluensulfonamida, 20j , (–)-(6a <i>R</i> ,9 <i>S</i> , <i>S_S</i>)-9-Fenil-8-(<i>p</i> -tolilsulfinil)-5-tosil-5,6,6a,9-tetrahidrofenantridina, 21j y de (6a <i>S</i> ,9 <i>R</i> , <i>S_S</i>)-9-Fenil-8-(<i>p</i> -tolilsulfinil)-5-tosil-5,6,6a,9-tetrahidrofenantridina, 22j .	138
II.8.3.15 Síntesis de <i>N</i> -Boc- <i>N</i> -etnil- <i>p</i> -toluensulfonamida, 28 .	139
II.8.3.16 Síntesis de <i>N</i> -Boc- <i>N</i> -(buta-2,3-dienil)- <i>p</i> -toluensulfonamida, 29 .	140
II.8.3.17 Síntesis de <i>N</i> -(Buta-2,3-dienil)- <i>p</i> -toluensulfonamida, 30 .	140
II.8.3.18 Síntesis de (–)-(S)- <i>N</i> -(Buta-2,3-dienil)- <i>N</i> -[5-fenil-4-(<i>p</i> -tolilsulfinil)penta-2-(<i>E</i>)-4-(<i>Z</i> -dienil]- <i>p</i> -toluensulfonamida, 20k , (+)-(6 <i>S</i> ,8a <i>R</i> , <i>S_S</i>)-6-Fenil-7-(<i>p</i> -tolilsulfinil)-2-tosil-1,2,3,5,6,8a-hexahidroisoquinolina, 21k y (6 <i>R</i> ,8a <i>S</i> , <i>S_S</i>)-6-Fenil-7-(<i>p</i> -tolilsulfinil)-2-tosil-1,2,3,5,6,8a-hexahidroisoquinolina, 22k .	141

II.8.3.19 Síntesis de (+)-(S)-4-(<i>p</i> -Tolil- <i>N</i> -tosilsulfoximinoil)nona-2-(<i>E</i>)-4-(<i>Z</i>)-dien-1-ol, 31	142
II.8.3.20 Síntesis de (3a <i>R</i> ,6 <i>S</i> , <i>S</i> ₅)-6- <i>n</i> -Butil-5-(<i>p</i> -tolil- <i>N</i> -tosilsulfoximinoil)-1,3,3a,6-tetrahidroisobenzofurano, 33 y de (3a <i>S</i> ,6 <i>R</i> , <i>S</i> ₅)-6- <i>n</i> -Butil-5-(<i>p</i> -tolil- <i>N</i> -tosilsulfoximinoil)-1,3,3a,6-tetrahidroisobenzofurano, 34	143
II.8.3.21 Síntesis de (S)-5- <i>n</i> -Butil-6-(<i>p</i> -tolil- <i>N</i> -tosilsulfoximinoil)-1,3-dihidroisobenzofurano, 35	144
II.8.4 Procedimiento general de hidrogenación a presión atmosférica de los cicloaductos.....	144
II.8.4.1 Síntesis de (+)-(3a <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,7a <i>S</i> , <i>S</i> ₅)-5- <i>n</i> -Butil-6-(<i>p</i> -tolilsulfinil)-1,3,3a,4,5,7a-hexahidroisobenzofurano, 36a	145
II.8.4.2 Síntesis de (+)-(3a <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,7a <i>S</i> , <i>S</i> ₅)-5-Fenil-6-(<i>p</i> -tolilsulfinil)-1,3,3a,4,5,7a-hexahidroisobenzofurano, 36b	145
II.8.5 Procedimiento general de oxidación-epoxidación con m-CPBA de los cicloaductos.....	146
II.8.5.1 Síntesis de (+)-(3a <i>R</i> , <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,7a <i>S</i>)-5- <i>n</i> -Butil-3a,4-epoxi-6-tosil-1,3,3a,4,5,7a-hexahidrobencofurano, 37a	146
II.8.5.2 Síntesis de (+)-(3a <i>R</i> , <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,7a <i>S</i>)-5-Fenil-3a,4-epoxi-6-tosil-1,3,3a,4,5,7a-hexahidrobencofurano, 37b y de 5-Fenil-6-tosil-1,3-dihidroisobenzofurano, 38	147
II.8.6 Síntesis de (-)-(3a <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,7a <i>S</i> , <i>S</i> ₅)-5-Fenil-6-(<i>p</i> -tolilsulfinil)-1,3,3a,4,5,7a-hexahidro-2-benzofuran-4-ol, 39 y de (3a <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,7a <i>S</i> , <i>S</i> ₅)-5-Fenil-6-(<i>p</i> -tolilsulfinil)-1,4,5,7a-tetrahidro-2-benzofuran-3a-ol, 40	148
II.8.7 Síntesis de (+)-(3a <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,7a <i>S</i> , <i>S</i> ₅)-5-Fenil-6-(<i>p</i> -tolilsulfinil)-1,3,3a,4,5,7a-hexahidroisobenzofuran-3a,4-diol, 41	149
II.8.8 Procedimiento general de oxidación de sulfóxido a sulfona con m-CPBA ó MMPP.....	149
II.8.8.1 Síntesis de (+)-(3a <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,7a <i>S</i>)-5-Fenil-6-tosil-1,3,3a,4,5,7a-hexahidroisobenzofuran-3a,4-diol, 42	150
II.8.8.2 Síntesis de (+)-(3a <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,7a <i>S</i>)-5-Fenil-6-tosil-1,3,3a,4,5,7a-hexahidro-2-benzofurano, 43	150
II.8.8.3 Síntesis de (-)-(3a <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-6-Fenil-5-tosil-1,3,3a,6-tetrahidro-2-benzofurano, 44	151
II.8.8.4 Síntesis de 2,5-Ditosil-1,2,3,3a,5a,6,7,8-octahidrociclopenta[<i>e</i>]isoindol, 45	151

II.8.9 Síntesis de $(-)-(3aR,4R,5R,6R,7R,7aR)$ -5-Fenil-6,7-epoxi-6-tosil-1,3,3a,4,5,6,7,7a-octahidroisobenzofuran-3a,4-diol, 47 .	152
II.8.10 Síntesis de $(3aS,6R,7R,7aR)$ -4-Bromo-7,7a-dihidroxi-6-fenilhexahidroisobenzofuran-5-(1 <i>H</i>)-ona, 48 .	153
II.8.11 Síntesis de $(-)-(3aS,6R,7R,7aR)$ -7,7a-Dihidroxi-6-fenilhexahidroisobenzofuran-5-(1 <i>H</i>)-ona, 49 .	153
II.8.12 Lactonización dirigida por el grupo sulfóxido de los cicloaductos.	154
II.8.13 Ruptura del enlace C-Cl en las α -clorolactonas.	155
PARTE B: APROXIMACIÓN A LA SÍNTESIS DE ESTENINA Y NEOESTENINA	157
CAPÍTULO III: ALCALOIDES DE LA FAMILIA ESTEMONA: ESTENINA Y NEOESTENINA	161
III.1 ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE LOS ALCALOIDES DE LA FAMILIA ESTEMONA.	161
III.2 CLASIFICACIÓN ESTRUCTURAL DE LOS ALCALOIDES DE LA FAMILIA ESTEMONA.	163
III.3 SÍNTESIS DE ALCALOIDES DE LA FAMILIA ESTEMONA: ESTENINA Y NEOESTENINA.	166
III.3.1 Estrategias de síntesis basadas en cicloadiciones Diels-Alder.	168
III.3.2 Estrategias de síntesis que no implican una cicloadición de Diels-Alder.	176
III.4 CONCLUSIONES.	179
CAPÍTULO IV: DIELS-ALDER INTRAMOLECULAR ENTRE 2-SULFINIL DIENOS E INAMIDAS: APROXIMACIÓN A LA SÍNTESIS DE $(-)$-ESTENINA	1831
IV.1 INTRODUCCIÓN.	183
IV.2 ANTECEDENTES GENERALES.	183
IV.2.1 Síntesis de inamidas.	184
IV.2.2 Reactividad de inamidas en cicloadiciones [4+2].	190
IV.3 OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO.	198
IV.4 SÍNTESIS DE SUSTRATOS DE PARTIDA.	200
IV.5 DISCUSIÓN DE RESULTADOS.	202
IV.5.1 Resultados obtenidos para el sulfinil dieno 61b (R = Ph).	203
IV.5.2 Resultados obtenidos para el sulfinil dieno 61a (R = <i>n</i> -Bu).	204

IV.5.3	Resumen y comparación de los resultados obtenidos para 61a y 61b	207
IV.5.4	Experimentos llevados a cabo en relación a la optimización de la metodología para su uso en la síntesis de la (–)-Esterina.....	209
IV.6	CONCLUSIONES.....	211
IV.7	PARTE EXPERIMENTAL.....	213
IV.7.1	Síntesis de (<i>E</i>)-4-(Tributilestanil)but-3-en-1-ol, 59	213
IV.7.2	Síntesis de <i>N</i> -Boc- <i>p</i> -toluensulfonamida, 55	213
IV.7.3	Síntesis de <i>N</i> -Bencil- <i>p</i> -toluensulfonamida, 56	214
IV.7.4	Síntesis de <i>N</i> -Boc- <i>N</i> -(but-3-inil)- <i>p</i> -toluensulfonamida, 57	214
IV.7.5	Síntesis de <i>N</i> -(But-3-inil)- <i>p</i> -toluensulfonamida, 58	215
IV.7.6	Síntesis de hidroxí 5-sulfinil butadienos.....	215
IV.7.6.1	Síntesis de (–)-(S)-5-(<i>p</i> -Tolilsulfinil)deca-3-(<i>E</i>)-5-(<i>Z</i>)-dien-1-ol, 58a	216
IV.7.6.2	Síntesis de (–)-(S)-6-Fenil-5-(<i>p</i> -tolilsulfinil)hexa-3-(<i>E</i>)-5-(<i>Z</i>)-dien-1-ol, 59b	216
IV.7.7	Síntesis de <i>N</i> -tosilamino 5-sulfinil butadienos.....	217
IV.7.7.1	Procedimiento general de síntesis de <i>N</i> -Tosilamino 5-sulfinil butadienos....	217
IV.7.7.2	Síntesis de (–)-(S)- <i>N</i> -[5-(<i>p</i> -Tolilsulfinil)deca-3-(<i>E</i>)-5-(<i>Z</i>)-dienil]- <i>p</i> -toluensulfonamida, 60a	217
IV.7.7.3	Síntesis de (–)-(S)- <i>N</i> -[6-Fenil-5-(<i>p</i> -Tolilsulfinil)hexa-3-(<i>E</i>)-5-(<i>Z</i>)-dienil]- <i>p</i> -toluensulfonamida, 60b	218
IV.7.8	Síntesis de bromo alquinos.....	218
IV.7.8.1	Procedimiento general de síntesis de bromo alquinos.....	218
IV.7.8.2	Síntesis de (Bromoetnil)triisopropilsilano, 62	219
IV.7.8.3	Síntesis de 1-Bromohex-1-ino, 63	219
IV.7.9	Síntesis de Trifluoro(hex-1-inil)borato de potasio, 64	219
IV.7.10	Síntesis de inamidas.....	220
IV.7.10.1	Síntesis de <i>N</i> -(But-3-inil)- <i>N</i> -(hex-1-inil)- <i>p</i> -toluensulfonamida, 65 y <i>N</i> -(Deca-3,5-diinil)- <i>N</i> -(hex-1-inil)- <i>p</i> -toluensulfonamida, 66	221
IV.7.10.2	Síntesis de (–)-(S)- <i>N</i> -[(Triisopropilsilil)etnil]- <i>N</i> -[5-(<i>p</i> -tolilsulfinil)deca-3-(<i>E</i>)-5-(<i>Z</i>)-dienil]- <i>p</i> -toluensulfonamida, 67a	222

IV.7.10.3 Síntesis de (–)-(S)-N-[(Triisopropilsilil)etnil]-N-[6-fenil-5-(p-tolilsulfinil)hexa-3-(E)-5-(Z)-dienil]-p-toluensulfonamida, 67b .	223
IV.7.10.4 Síntesis de (–)-(S)-N-(Hex-1-inil)-N-[5-(p-tolilsulfinil)deca-3-(E)-5-(Z)-dienil]-p-toluensulfonamida, 69a .	223
IV.7.10.5 Síntesis de N-(Hex-1-inil)-N-[6-fenil-5-(R _S)-(p-tolilsulfinil)hexa-3-(E)-5-(Z)-dienil]-p-toluensulfonamida, 69b , (3aR,6R,S _S)-7-Butil-6-fenil-5-(p-tolilsulfinil)-1-tosil-2,3,3a,6-tetrahidro-1H-indol, 71b y (3aS,6S,S _S)-7-Butil-6-fenil-5-(p-tolilsulfinil)-1-tosil-2,3,3a,6-tetrahidro-1H-indol, 72b .	225
IV.7.10.6 Síntesis de N-Bencil-N-(hex-1-inil)-p-toluensulfonamida, 73 .	226
IV.7.11 Desililación de inamidas.	226
IV.7.11.1 Procedimiento general de la desililación de inamidas.	226
IV.7.11.2 Síntesis de (S)-N-Etnil-N-[5-(p-tolilsulfinil)deca-3-(E)-5-(Z)-dienil]-p-toluensulfonamida, 74a , (3aR,6R,S _S)-6-Butil-5-(p-tolilsulfinil)-1-tosil-2,3,3a,6-tetrahidro-1H-indol, 75a y (3aS,6S,S _S)-6-Butil-5-(p-tolilsulfinil)-1-tosil-2,3,3a,6-tetrahidro-1H-indol, 76a .	227
IV.7.11.3 Síntesis de (S)-N-Etnil-N-[6-fenil-5-(p-Tolilsulfinil)hexa-3-(E)-5-(Z)-dienil]-p-toluensulfonamida, 74b , (+)-(3aR,6R,S _S)-6-Fenil-5-(p-tolilsulfinil)-1-tosil-2,3,3a,6-tetrahidro-1H-indol, 75b y (3aS,6S,S _S)-6-Fenil-5-(p-tolilsulfinil)-1-tosil-2,3,3a,6-tetrahidro-1H-indol, 76b .	228
IV.7.12 Síntesis de (+)-(3aR,6R,S _S)-6,7-Dibutil-5-(p-tolilsulfinil)-1-tosil-2,3,3a,6-tetrahidro-1H-indol, 71a y (–)-(3aS,6S,S _S)-6,7-Dibutil-5-(p-tolilsulfinil)-1-tosil-2,3,3a,6-tetrahidro-1H-indol, 72a .	229
IV.7.13 Síntesis de la diclorolactona, 77 .	230
IV.7.14 Síntesis de 7-Butil-6-fenil-1,5-ditosil-2,3,3a,6-tetrahidro-1H-indol, 78 .	231
CAPÍTULO V: DIELS-ALDER INTERMOLECULAR DE SULFINIL DIENOS: APROXIMACIÓN A LA SÍNTESIS DE (–)-NEOESTENINA.	2353
V.1 INTRODUCCIÓN.	235
V.2 ANTECEDENTES GENERALES.	237
V.2.1 Diels-Alder intermolecular de 1-sulfinil dienos ópticamente puros.	241
V.2.2 Diels-Alder intermolecular de 2-sulfinil dienos ópticamente puros.	244
V.3 ANTECEDENTES DEL GRUPO.	248
V.3.1 Diels-Alder intermolecular de hidroxí 3-sulfinil dienos.	249

V.3.2	Diels-Alder intermolecular de hidroxi 4-sulfinil dienos.....	251
V.4	OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO.	253
V.5	SÍNTESIS DE SUSTRATOS DE PARTIDA.	257
V.6	DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	259
V.6.1	Ampliación del estudio de la reactividad Diels-Alder intermolecular de hidroxi 5-sulfinil dienos tanto <i>E/Z</i> como <i>E/E</i>	259
V.6.2	Puesta a punto de los pasos clave de la ruta de síntesis empleando los hidroxi 5-sulfinil dienos <i>E/Z</i>	264
V.6.3	Aproximación a la síntesis de la (–)-Neoestenina a partir de los hidroxi 5-sulfinil dienos <i>E/E</i>	271
V.7	CONCLUSIONES.....	278
V.8	PARTE EXPERIMENTAL.	281
V.8.1	Síntesis de (S)-[(<i>Z</i>)-1-(<i>p</i> -tolilsulfinil)hex-1-enil]tributilestannano, 79 y (+)-(S)-[(<i>E</i>)-1-(<i>p</i> -Tolilsulfinil)hex-1-enil]tributilestannano, 3a	281
V.8.2	Síntesis de (S)-(<i>Z</i>)-1-(<i>p</i> -Tolilsulfinil)-1-yodohex-1-eno, 80	281
V.8.3	Síntesis de (+)-(S)-5-(<i>p</i> -Tolilsulfinil)deca-3-(<i>E</i>)-5-(<i>E</i>)-dien-1-ol, 81	282
V.8.4	Síntesis de (+)-(S)- <i>terc</i> -Butildifenil-[5-(<i>p</i> -tolilsulfinil)deca-3-(<i>E</i>)-5-(<i>E</i>)-dieniloxi]silano, 82	282
V.8.5	Procedimiento general de la cicloadición Diels-Alder intermolecular del dieno 59a	283
V.8.5.1	Síntesis del ácido (+)-(4 <i>aS</i> ,7 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,8 <i>aR</i> , <i>S_S</i>)-7- <i>n</i> -Butil-1-oxo-6-(<i>p</i> -tolilsulfinil)-3,4,4 <i>a</i> ,7,8,8 <i>a</i> -hexahidro-1 <i>H</i> -isocromen-8-carboxílico, 83 y del ácido (4 <i>aR</i> ,7 <i>S</i> ,8 <i>S</i> ,8 <i>aS</i> , <i>S_S</i>)-7- <i>n</i> -Butil-1-oxo-6-(<i>p</i> -tolilsulfinil)-3,4,4 <i>a</i> ,7,8,8 <i>a</i> -hexahidro-1 <i>H</i> -isocromen-8-carboxílico, 84	283
V.8.5.2	Síntesis de (+)-(3 <i>aR</i> ,4 <i>R</i> ,7 <i>S</i> ,7 <i>aR</i> , <i>S_S</i>)-7-(2-Hidroxietil)-4- <i>n</i> -butil-2-fenil-5-(<i>p</i> -tolilsulfinil)-3 <i>a</i> ,4,7,7 <i>a</i> -tetrahidro-2 <i>H</i> -isoindol-1,3-diona, 85	284
V.8.5.3	Síntesis de (3 <i>aR</i> ,4 <i>R</i> ,7 <i>S</i> ,7 <i>aR</i> , <i>S_S</i>)-7-(2-Hidroxietil)-4- <i>n</i> -butil-2-metoxycarbonil-5-(<i>p</i> -tolilsulfinil)-3 <i>a</i> ,4,7,7 <i>a</i> -tetrahidro-2 <i>H</i> -isoindol-1,3-diona, 86 y (+)-(4 <i>aS</i> ,7 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,8 <i>aR</i> , <i>S_S</i>)-7- <i>n</i> -Butil-1-oxo-6-(<i>p</i> -tolilsulfinil)-3,4,4 <i>a</i> ,7,8,8 <i>a</i> -hexahidro-1 <i>H</i> -isocromeno-8-carbonilcarbamato de metilo, 87	285
V.8.6	Síntesis del ácido 7- <i>n</i> -Butil-1-oxo-6-tosil-3,4,4 <i>a</i> ,7,8,8 <i>a</i> -hexahidro-1 <i>H</i> -isocromen-8-carboxílico, 88	286

V.8.7	Procedimiento general de la cicloadición Diels-Alder intermolecular del sulfinil dieno	82	286
V.8.7.1	Síntesis de (-)-(4a <i>S</i> ,7 <i>S</i> ,8 <i>R</i> ,8a <i>R</i> , <i>S_S</i>)-7- <i>n</i> -Butil-1-oxo-6-(<i>p</i> -tolilsulfinil)-3,4,4a,7,8,8a-hexahidro-1 <i>H</i> -isocromen-8-carboxilato de metilo, 90 y del ácido (-)-(4a <i>S</i> ,7 <i>S</i> ,8 <i>R</i> ,8a <i>R</i> , <i>S_S</i>)-7- <i>n</i> -Butil-1-oxo-6-(<i>p</i> -tolilsulfinil)-3,4,4a,7,8,8a-hexahidro-1 <i>H</i> -isocromen-8-carboxílico, 91 .		287
V.8.7.2	Síntesis de (3a <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,7 <i>S</i> ,7a <i>R</i> , <i>S_S</i>)-7-[2-(<i>tert</i> -Butildifenilsililoxi)etil]-4- <i>n</i> -butil-2-fenil-5-(<i>p</i> -tolilsulfinil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-2 <i>H</i> -isoindol-1,3-diona, 92 y (3a <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,7 <i>R</i> ,7a <i>S</i> , <i>S_S</i>)-7-[2-(<i>tert</i> -Butildifenilsililoxi)etil]-4- <i>n</i> -butil-2-fenil-5-(<i>p</i> -tolilsulfinil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-2 <i>H</i> -isoindol-1,3-diona, 93 .		289
V.8.7.3	Síntesis de (-)-(5 <i>R</i> ,8 <i>R</i> , <i>S_S</i>)-8-[2-(<i>tert</i> -Butildifenilsililoxi)etil]-5- <i>n</i> -butil-2-fenil-6-(<i>p</i> -tolilsulfinil)-2 <i>H</i> -[1,2,4]triazolo[1,2- <i>a</i>]piridazina-1,3(5 <i>H</i> ,8 <i>H</i>)-diona, 94 .		290
V.8.8	Síntesis de (+)-(4a <i>S</i> ,7 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,8a <i>R</i> , <i>S_S</i>)-7- <i>n</i> -Butil-1-oxo- <i>N</i> -fenil-6-(<i>p</i> -tolilsulfinil)-3,4,4a,7,8,8a-hexahidro-1 <i>H</i> -isocromen-8-carboxamida, 97 y (+)-(1 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i> ,10 <i>R</i> , <i>S_S</i>)-9- <i>n</i> -Butil-2-oxo- <i>N</i> -fenil-8-(<i>p</i> -tolilsulfinil)-3-oxabicyclo[4.3.1]dec-7-eno-10-carboxamida, 98 .		291
V.8.9	Síntesis de (4a <i>S</i> ,7 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,8a <i>R</i> , <i>S_S</i>)-7- <i>n</i> -Butil-8-(morfolín-4-carbonil)-6-(<i>p</i> -tolilsulfinil)-3,4,4a,7,8,8a-hexahidro-1 <i>H</i> -isocromen-1-ona, 99 .		292
V.8.10	Hidrólisis de las lactonas 87 , 90 y 99 en medio básico y protección del hidroxilo resultante con grupos de silicio.		293
V.8.10.1	Síntesis del ácido (-)-(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i> , <i>S_S</i>)-5- <i>n</i> -Butil-2-[2-(<i>tert</i> -butildifenilsililoxi)etil]-6-(metoxycarbonilcarbamoil)-4-(<i>p</i> -tolilsulfinil)ciclohex-3-enecarboxílico, 102 .		294
V.8.10.2	Síntesis de (-)-(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,6 <i>S</i> , <i>S_S</i>)-1- <i>tert</i> -Butildifenilsilil-2-metil-3- <i>n</i> -butil-6-[2-(<i>tert</i> -butildifenilsililoxi)etil]-4-(<i>p</i> -tolilsulfinil)ciclohex-4-ene-1,2-dicarboxilato, 104 .		295
V.8.10.3	Síntesis de (-)-(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i> , <i>S_S</i>)-5- <i>n</i> -Butil-2-[2-(<i>tert</i> -butildifenilsililoxi)etil]-6-(morfolín-4-carbonil)-4-(<i>p</i> -tolilsulfinil)ciclohex-3-en-1-carboxilato de <i>tert</i> -butildifenilsililo, 106 y (+)-(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i> , <i>S_S</i>)-5- <i>n</i> -Butil-2-[2-(<i>tert</i> -butildifenilsililoxi)etil]-6-(morfolín-4-carbonil)-4-(<i>p</i> -tolilsulfinil)ciclohex-3-en-1-carboxilato de <i>tert</i> -butildifenilsililo, 107 .		296
V.8.10.4	Síntesis del ácido (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> , <i>S_S</i>)-5- <i>n</i> -Butil-2-[2-(<i>tert</i> -butildimetilsililoxi)etil]-6-(morfolín-4-carbonil)-4-(<i>p</i> -tolilsulfinil)ciclohex-3-enecarboxílico, 108 .		297
V.8.11	Procedimiento general para la desililación selectiva del ácido .carboxílico.		298
V.8.11.1	Síntesis del ácido (+)-(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i> , <i>S_S</i>)-5- <i>n</i> -Butil-2-[2-(<i>tert</i> -butildifenilsililoxi)etil]-6-(morfolín-4-carbonil)-4-(<i>p</i> -tolilsulfinil)ciclohex-3-enecarboxílico, 109 .		298

V.8.11.2 Síntesis del ácido (-)-(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> , <i>S_S</i>)-5- <i>n</i> -Butil-2-[2-(<i>terc</i> -butildifenilsililo)etil]-6-(metoxicarbonil)-4-(<i>p</i> -tolilsulfinil)ciclohex-3-enecarboxílico, 110	299
V.8.12 Procedimiento general de la transposición de Curtius de ácidos carboxílicos.....	299
V.8.12.1 Síntesis de (+)-(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i> , <i>S_S</i>)-5- <i>n</i> -Butil-2-[2-(<i>terc</i> -butildifenilsililo)etil]-6-(morfolín-4-carbonil)-4-(<i>p</i> -tolilsulfinil)ciclohex-3-enilcarbamato de bencilo, 111	300
V.8.12.2 Síntesis de (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i> , <i>S_S</i>)-2- <i>n</i> -Butil-5-[2-(<i>terc</i> -butildifenilsililo)etil]-6-isocianato-3-(<i>p</i> -tolilsulfinil)ciclohex-3-enil(morfolín)metanona, 112	301
V.8.12.3 Síntesis de (+)-(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i> , <i>S_S</i>)-5- <i>n</i> -Butil-2-[2-(<i>terc</i> -butildifenilsililo)etil]-6-(morfolín-4-carbonil)-4-(<i>p</i> -tolilsulfinil)ciclohex-3-en-1-il carbamato de metilo, 113	301
V.8.12.4 Síntesis de (3 <i>aR</i> ,4 <i>R</i> ,7 <i>S</i> ,7 <i>aR</i> , <i>S_S</i>)-4- <i>n</i> -Butil-7-[2-(<i>terc</i> -butildifenilsililo)etil]-1,3-dioxo-5-(<i>p</i> -tolilsulfinil)-3 <i>a</i> ,4,7,7 <i>a</i> -tetrahydro-1 <i>H</i> -isoindol-2(3 <i>H</i>)-carboxilato de metilo, 114	302
V.8.12.5 Síntesis de (-)-(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i> , <i>S_S</i>)-6-(Benciloxycarbonilamino)-2- <i>n</i> -butil-5-[2-(<i>terc</i> -butildifenilsililo)etil]-3-(<i>p</i> -tolilsulfinil)ciclohex-3-encarboxilato de metilo, 115	303
V.8.13 Procedimiento general de la desililación de silil éteres con TBAF.....	303
V.8.13.1 Síntesis de (+)-(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i> , <i>S_S</i>)-5- <i>n</i> -Butil-2-(2-hidroxietil)-6-(morfolín-4-carbonil)-4-(<i>p</i> -tolilsulfinil)ciclohex-3-enilcarbamato de bencilo, 116	304
V.8.13.2 Síntesis de (+)-(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i> , <i>S_S</i>)-5- <i>n</i> -Butil-2-(2-hidroxietil)-6-(morfolín-4-carbonil)-4-(<i>p</i> -tolilsulfinil)ciclohex-3-enilcarbamato de metilo, 117	305
V.8.13.3 Síntesis de (-)-(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i> , <i>S_S</i>)-6-(Benciloxycarbonilamino)-2- <i>n</i> -butil-5-(2-hidroxietil)-3-(<i>p</i> -tolilsulfinil)ciclohex-3-encarboxilato de metilo, 118 y (+)-(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> , <i>R_S</i>)-2-(Benciloxycarbonilamino)-6-butyl-3-(2-hidroxietil)-5-(<i>p</i> -tolilsulfinil)ciclohex-3-encarboxilato de metilo, 119	305
V.8.14 Procedimiento general de la reacción de Mitsunobu intramolecular de hidroxycarbamatos.	306
V.8.14.1 Síntesis de (+)-(3 <i>aR</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>S</i> ,7 <i>aR</i> , <i>S_S</i>)-6- <i>n</i> -Butil-7-(morfolín-4-carbonil)-5-(<i>p</i> -tolilsulfinil)-2,3,3 <i>a</i> ,6,7,7 <i>a</i> -hexahidro-1 <i>H</i> -indol-1-carboxilato de bencilo, 120	307
V.8.14.2 Síntesis de (+)-(3 <i>aR</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>S</i> ,7 <i>aR</i> , <i>S_S</i>)-6- <i>n</i> -Butil-7-(morfolín-4-carbonil)-5-(<i>p</i> -tolilsulfinil)-2,3,3 <i>a</i> ,6,7,7 <i>a</i> -hexahidro-1 <i>H</i> -indol-1-carboxilato de metilo, 121	307
V.8.14.3 Síntesis de (+)-(3 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>S</i> ,7 <i>aR</i> , <i>S_S</i>)-6- <i>n</i> -Butil-5-(<i>p</i> -tolilsulfinil)-3,3 <i>a</i> ,7,7 <i>a</i> -tetrahydro-1 <i>H</i> -indol-1,7(2 <i>H</i> ,6 <i>H</i>)-dicarboxilato de 1-bencilo-7-metilo, 122	308

V.8.15 Síntesis de (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i> , <i>S_S</i>)-5- <i>n</i> -Butil-2-[2-(<i>terc</i> -butildifenilsililoxi)etil]-6-formil-4-(<i>p</i> -tolilsulfinil)ciclohex-3-enilcarbamato de bencilo, 123 y (+)-(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> , <i>S_S</i>)-5- <i>n</i> -Butil-2-[2-(<i>terc</i> -butildifenilsililoxi)etil]-6-formil-4-(<i>p</i> -tolilsulfinil)ciclohex-3-enilcarbamato de bencilo, 124	309
V.8.16 Síntesis de (-)-(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i> , <i>S_S</i>)-5- <i>n</i> -Butil-2-[2-(<i>terc</i> -butildifenilsililoxi)etil]-6-(hidroximetil)-4-(<i>p</i> -tolilsulfinil)ciclohex-3-enilcarbamato de bencilo, 125	310
V.8.17 Síntesis de (-)-(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i> , <i>S_S</i>)-5- <i>n</i> -Butil-2-[2-(<i>terc</i> -butildifenilsililoxi)etil]-6-formil-4-(<i>p</i> -tolilsulfinil)ciclohex-3-enilcarbamato de bencilo, 126	311
V.8.18 Síntesis de [(3-Bromopropoxi)metil]benceno, 127	312
V.8.19 Síntesis de Bromuro de [3-(benciloxi)propil]trifenilfosfonio, 128	312
V.8.20 Síntesis de (+)-(3 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>S</i> ,7 <i>aR</i> , <i>S_S</i>)-6- <i>n</i> -Butil-7-(hidroximetil)-5-(<i>p</i> -tolilsulfinil)-2,3,3 <i>a</i> ,6,7,7 <i>a</i> -hexahidro-1 <i>H</i> -indol-1-carboxilato de bencilo, 129	313
V.8.21 Síntesis del mesilato de (-)-(3 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>S</i> ,7 <i>aR</i> , <i>S_S</i>)-6- <i>n</i> -Butil-7-(hidroximetil)-5-(<i>p</i> -tolilsulfinil)-2,3,3 <i>a</i> ,6,7,7 <i>a</i> -hexahidro-1 <i>H</i> -indol-1-carboxilato de bencilo, 130	314
V.8.22 Síntesis de <i>terc</i> -Butildifenil(prop-2-in-1-iloxi)silano, 131	314

CAPÍTULO 1

INTRODUCCIÓN GENERAL

I. INTRODUCCIÓN GENERAL.

La Química Orgánica sintética es un área de la ciencia en constante desarrollo impulsado por la demanda creciente de nuevos métodos para la producción de infinidad de sustancias con una gran repercusión socio-económica como por ejemplo fármacos, pesticidas, fragancias, aromas, polímeros, etc. Dentro de la Química Orgánica sintética, la síntesis asimétrica, también conocida como síntesis enantioselectiva o síntesis quiral es uno de los procesos fundamentales en síntesis orgánica moderna, en especial en el campo de la química farmacéutica. La razón subyacente es que la gran mayoría de moléculas de origen natural existen en una sola de sus formas enantioméricas y además los distintos enantiómeros en muchas ocasiones presentan diferentes actividades biológicas. Es por ello que el desarrollo de metodologías de síntesis asimétrica para la obtención de moléculas quirales de forma enantiopura, es un área dentro de la síntesis orgánica que ha ido ganando un gran protagonismo en los últimos años.

En cuanto a los métodos de inducir asimetría en un proceso sintético,¹ podríamos clasificarlos como sigue:

A) **Partir de un material quiral disponible en la naturaleza** como por ejemplo azúcares, aminoácidos o esteroides, y sobre él llevar a cabo una serie de transformaciones químicas. En este caso, estaríamos hablando de una síntesis diastereoselectiva, donde la quiralidad se transfiere desde el material de partida a la molécula objetivo. Esta estrategia es la forma más antigua de síntesis asimétrica y se considera óptima cuando la molécula objetivo tiene una quiralidad similar a algún material quiral presente en la naturaleza. Sin embargo, esta estrategia se encuentra limitada debido al escaso número de productos comerciales quirales accesibles.

B) **Empleo de auxiliares quirales**, es decir uniendo temporalmente un fragmento quiral a una molécula aquiral de tal forma que sea este auxiliar quiral el responsable de inducir asimetría. Generalmente, el auxiliar quiral es eliminado en una etapa posterior por lo que el empleo de auxiliares quirales conlleva dos etapas, el anclaje y posterior liberación del mismo.

C) **Catálisis asimétrica**,² es decir empleo generalmente de cantidades subestequiométricas de aditivos o catalizadores quirales que sean los responsables de inducir asimetría en el proceso. Esta estrategia es quizá la más ampliamente empleada en síntesis asimétrica, dado que es compatible con un amplísimo rango de transformaciones sintéticas. Dentro de la catálisis asimétrica, se pueden diferenciar tres grandes grupos:

- 1) Catálisis metálica:³ se basa fundamentalmente en el empleo de ligandos quirales en combinación con metales.

¹ "Principles and Applications of Asymmetric Synthesis." Lin, G.-Q.; Li, Y.-M.; Chan, A. S. C. John Wiley and Sons, New York, **2001**.

² Para una revisión bibliográfica general relacionada con la catálisis asimétrica, ver: Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2008-2022.

³ Para algunas revisiones bibliográficas seleccionadas, ver: (a) Ojima, I.; Clos, N.; Bastos, C. *Tetrahedron*, **1989**, 45, 6901-6939. (b) Noyori, R.; Takaya, H. *Acc. Chem. Res.* **1990**, 23, 345-350. (c)

- 2) Organocatálisis.⁴ donde una molécula quiral actúa como catalizador.
- 3) Biocatálisis.⁵ empleo de compuestos biológicos, como enzimas o células, como catalizadores quirales.

Dentro del campo de la síntesis asimétrica, el empleo de sulfóxidos ópticamente puros ha experimentado un importante crecimiento en las tres últimas décadas. De hecho, el grupo sulfinilo se ha convertido en uno de los auxiliares quirales más versátiles y eficaces en la formación estereocontrolada de enlaces carbono-carbono y carbono-heteroátomo.⁶ Prueba de

Giri, R.; Shi, B.-F.; Engle, K. M.; Mangel, M.; Yu, J.-Q. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 3242-3272. (d) Doyle, M. P.; Forbes, D. C. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 911-936. (e) Marinetti, A.; Jullien, H.; Voituriez, A. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 4884-4908. (f) Parka, J.; Hong, S. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 6931-6943.

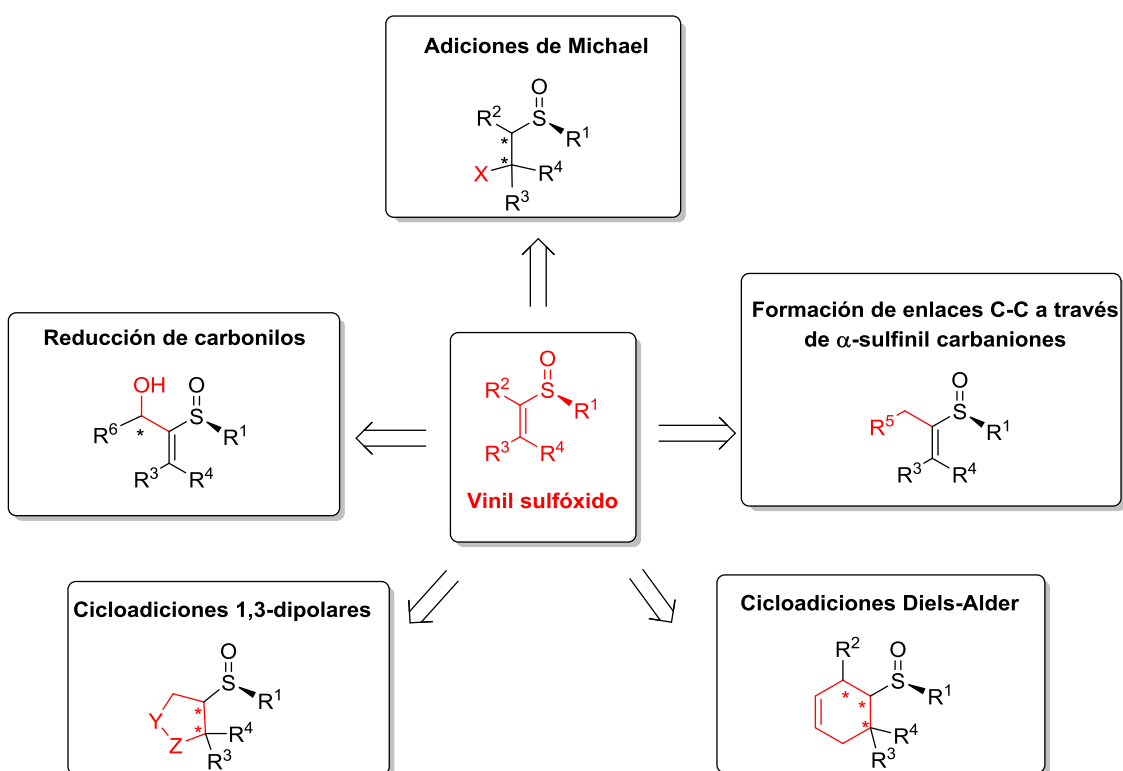
⁴ Para algunas revisiones bibliográficas seleccionadas, ver: (a) Shao, Z.; Zhang, H. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 2745-2755. (b) List, B. *Tetrahedron* **2002**, 58, 5573-5590. (c) List, B. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5413-5415. (d) Chen, D.-F.; Han, Z.-Y.; Zhou, X. L.; Gong, L.-Z. *Acc. Chem. Res.* **2014**, 47, 2365-2377. (e) Du, Z.; Shao, Z. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 1337-1378. (f) Dondoni, A.; Massi, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 4638-4660. (g) Yua, X.; Wang, W. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 2037-2046. (h) Palomo, C.; Oiarbide, M.; López, R. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 632-653

⁵ Para algunas revisiones bibliográficas seleccionadas, ver: (a) Pàmies, O.; Bäckvall, J. E. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3247-3262. (b) Matsuda, T.; Yamanaka, R.; Nakamura, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, 20, 513-557. (c) Nakamura, K.; Yamanaka, R.; Matsuda, T.; Harada, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 2659-2681. (d) Dean, S. M.; Greenberg, W. A.; Wong, C.-H. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 1308-1320.

⁶ Para revisiones bibliográficas de la química de sulfóxidos, ver: (a) Solladié, G. *Synthesis* **1981**, 185-196. (b) Posner, G. H. en *Asymmetric Synthesis*; Morrison, J. D., Ed.; Academic Press, Inc. London: **1983**; Vol. 2, 225-241. (c) Andersen, K. K. en *The Chemistry of Sulphones and Sulphoxides*; Patai, G.; Rappoport, Z.; Stirling, C. J. M., Eds.; John Wiley & Sons: **1988**; capítulo 3, 56-94. (d) Posner, G. H. en *The Chemistry of Sulphones and Sulphoxides*; Patai, G.; Rappoport, Z.; Stirling, C. J. M., Eds.; John Wiley & Sons: **1988**; capítulo 16, 823-849. (e) Solladié, G. en *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I., Eds.; Pergamon: Oxford, **1991**; Vol. 6, capítulo 3, 148-170. (f) Walker, A. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 961-998. (g) Solladié, G.; Carreño, M. C. en *Organosulphur Chemistry. Synthetic Aspects*; Page, P. C. B., Ed.; Academic Press: **1995**; capítulo 1, 1-47. (h) Carreño, M. C. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 1717-1760. (i) García Ruano, J. L.; Carretero, J. C.; Carreño, M. C.; Martín Cabrejas, L. M.; Urbano, A. *Pure Appl. Chem.* **1996**, 68, 925-930. (j) Allin, S. M.; Shuttleworth, S. J.; Page, P. C. B. en *Organosulphur Chemistry. Synthetic Aspects*; Page, P. C. B., Ed.; Academic Press: **1998**; capítulo 4, 97-155. (k) Fernández de la Pradilla, R.; Viso, A. *Recent Research Developments in Organic Chemistry* **1998**, 2, 343-349. (l) Baird, C. P.; Rayner, C. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 1973-2003. (m) Carretero, J. C.; Gómez Arrayás, R.; Díaz Buezo, N.; Garrido, J. L.; Alonso, I.; Adrio, J. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **1999**, 153-154, 259-273. (n) Prilezhaeva, E. N. *Russ. Chem. Rev.* **2000**, 69, 367-408. (ñ) Procter, D. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 335-354. (o) Prilezhaeva, E. N. *Russ. Chem. Rev.* **2001**, 70, 897-920. (p) Wang, C.-C.; Huang, H.-C.; Reitz, D. B. *Org. Prep. Proc. Int.* **2002**, 34, 271-319. (q) Solladié, G. *Heteroat. Chem.* **2002**, 13, 443-452. (r) García Ruano, J. L.; Martín Castro, A. M.; Rodríguez Ramos, J. H. *Heteroat. Chem.* **2002**, 13, 453-462. (s) Rodríguez, M.; Adrio, J.; Carretero, J. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2881-2889. (t) Delouvrié, B.; Fensterbank, L.; Nájera, F.; Malacria, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3507-3525. (u) Capozzi, M. A. M.; Cardellicchio, C.; Naso, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1855-1863. (v) Forristal, I. *Journal of Sulfur Chemistry* **2005**, 26, 163-185. (w) Pellisier, H. *Tetrahedron* **2006**, 62, 5559-

la gran versatilidad del grupo sulfóxido en síntesis asimétrica y de una forma especial de la unidad vinil sulfóxido, es que ha demostrado ser eficaz en transformaciones tan variadas como adiciones de Michael,^{6c,d,g} formación de enlaces C-C utilizando α -sulfinil carbaniones,^{6e,f} cicloadiciones,^{6m} reducción de carbonilos,^{6a,g,h} adiciones radicálicas^{6q} y reacciones catalizadas por metales de transición.^{6x} En el Esquema 6 se muestran de una forma general algunas de las transformaciones más relevantes en las que el grupo vinil sulfóxido ha sido más ampliamente estudiado como inductor de quiralidad. Además de su uso como auxiliar quiral, el grupo sulfóxido ha sido también empleado en ligandos de azufre quirales para su utilización en procesos de catálisis asimétrica, tanto en presencia de metales como en organocatálisis.⁷

Esquema 6



Dentro de las muchas razones que hacen del grupo sulfóxido un excelente inductor de quiralidad, quizá la más destacable es su elevada estabilidad configuracional.⁸ Junto con este hecho, otras de las ventajas más destacables del grupo sulfóxido en síntesis asimétrica, son su extraordinaria capacidad de crear un entorno asimétrico en los átomos próximos al mismo y la disponibilidad de una amplia gama de métodos para su preparación de forma ópticamente

5601. (x) Gnás, Y.; Glorius, F. *Synthesis* **2006**, 1899-1930. (y) Carreño, M. C.; Hernández-Torres, G.; Ribagorda, M.; Urbano, A. *Chem. Commun.* **2009**, 6129-6144. (z) Wojaczynska, E.; Wojaczynski, J. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 4303-4356.

⁷ (a) Mellah, M.; Voituriez, A.; Schulz, E. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5133-5209. (b) Fernández, I.; Khiar, N. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3651-3705. (c) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2007**, 63, 1297-1330.

⁸ Mislow, K.; Siegel, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 3319-3328.

pura.⁶ Además, a diferencia de otros auxiliares quirales, una vez empleado en un proceso concreto donde su misión fundamental es la inducción de quiralidad, el grupo sulfóxido permite ser eliminado o ser transformado en otros grupos funcionales de forma estereoselectiva. En este sentido, el grupo sulfóxido permite llevar a cabo sucesivas transformaciones asimétricas para generar moléculas altamente funcionalizadas y con varios centros estereogénicos. En cuanto a los métodos más habituales para la eliminación del grupo sulfóxido, cabe destacar la eliminación pirolítica *sin*, la transposición sulfóxido-sulfenato para generar alcoholes alílicos, la adición de organolitios y la transposición de Pummerer que da lugar a compuestos carbonílicos.⁹ Por su gran eficacia y versatilidad, el grupo sulfóxido se ha convertido en uno de los materiales de partida quirales más utilizados como precursores en la síntesis de productos enantioméricamente puros, así como en la síntesis de productos naturales.¹⁰

Movidos por esta utilidad y versatilidad sintética, nuestro grupo de investigación ha trabajado muy activamente en el desarrollo de metodologías de síntesis basadas en su uso como inductor de quiralidad. Concretamente, nuestro grupo de investigación se ha centrado fundamentalmente en el empleo de sulfóxidos α,β -insaturados y sulfinil dienos para este fin.

Entre los trabajos llevados a cabo por nuestro grupo en relación al empleo de sulfóxidos α,β -insaturados, cabría destacar la adición conjugada de cupratos a mesilatos alílicos,¹¹ la transposición de Claisen de *E* y *Z*-vinil sulfinil acrilatos,¹² o la reacción de epoxidación en condiciones nucleófilas de vinil sulfóxidos simples,¹³ de α y γ -hidroxi vinil sulfóxidos¹⁴ y de oxidación/epoxidación catalizada por metales de α -hidroxi vinil sulfóxidos.¹⁵

⁹ (a) Kennedy, M.; McKerver, M. en *Comprehensive Organic Synthesis*; B. M. Trost, Ed.; Pergamon Press: Oxford, 1991, Vol 7, pp 193-214. (b) DeLucchi, O.; Miotti, U.; Modena, G. *Org. React.* **1991**, *40*, 157-207. (c) Bur, S. K.; Padwa, A. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2401-2432.

¹⁰ **Para revisiones generales sobre aplicaciones de sulfóxidos en síntesis asimétrica, ver:** Mikolajczk, M.; Drabowicz, J.; Kilbasinski, P. en *Chiral Sulfur Reagents. Applications in Asymmetric and Stereoselective Synthesis*; CRC Press. Boca Raton: New York, 1997.

¹¹ (a) Marino, J. P.; Viso, A.; Fernández de la Pradilla, R.; Fernández, P. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1349-1351. (b) Marino, J. P.; Viso, A.; Lee, J.-D.; Fernández de la Pradilla, R.; Fernández, P.; Rubio, M. B. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 645-653.

¹² (a) Fernández de la Pradilla, R.; Montero, C.; Tortosa, M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2373-2376. (b) Fernández de la Pradilla, R.; Montero, C.; Tortosa, M.; Viso, A. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 697-709.

¹³ (a) Fernández de la Pradilla, R.; Castro, S.; Manzano, P.; Priego, J.; Viso, A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3586-3587. (b) Fernández de la Pradilla, R.; Castro, S.; Manzano, P.; Martín-Ortega, M.; Priego, J.; Viso, A.; Rodríguez, A.; Fonseca, I. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4954-4966.

¹⁴ (a) Fernández de la Pradilla, R.; Manzano, P.; Priego, J.; Viso, A.; Martínez-Ripoll, M.; Rodríguez, A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6793-6796. (b) Fernández de la Pradilla, R.; Fernández, J.; Manzano, P.; Méndez, P.; Priego, J.; Tortosa, M.; Viso, A.; Martínez-Ripoll, M.; Rodríguez, A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8166-8177. (c) Fernández de la Pradilla, R.; Buergo, M. V.; Manzano, P.; Montero, C.; Priego, J.; Viso, A.; Cano, F. H.; Martínez-Alcázar, M. P. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4797-4805. (d) Fernández de la Pradilla, R.; Manzano, P.; Montero, C.; Priego, J.; Martínez-Ripoll, M.; Martínez- Cruz, L. A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*,

En cuanto a los trabajos llevados a cabo por nuestro grupo de investigación relacionados con el empleo de sulfinil dienos, cabría destacar la epoxidación de α -hidroxi dienil sulfóxidos y posterior ciclación para obtener dihidrofuranos funcionalizados,¹⁶ el estudio de la reactividad de sulfinil dienos en reacciones de cicloadición Diels-Alder¹⁷ y en reacciones de formación de dihidropiranos.¹⁸ Esta última metodología se ha utilizado en la síntesis de varios productos naturales.¹⁹

Concretamente, la presente tesis doctoral se encuadra en el contexto de los estudios de reactividad Diels-Alder de 2-sulfinil dienos. En relación con estos sustratos, nuestro grupo ha desarrollado metodologías altamente eficientes para la preparación de 2-sulfinil dienos de forma enantioméricamente pura (Esquema 7).²⁰

7755-7767. (e) Fernández de la Pradilla, R.; Buergo, M. V.; Montero, C.; Viso, A. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2684-2692.

¹⁵ (a) Fernández de la Pradilla, R.; Méndez, P.; Priego, J.; Viso, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 1247-1249. (b) Fernández de la Pradilla, R.; Méndez, P.; Viso, A. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2871-2874. (c) Fernández de la Pradilla, R.; Castellanos, A.; Fernández, J.; Lorenzo, M.; Manzano, P.; Méndez, P.; Priego, J.; Viso, A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1569-1575.

¹⁶ (a) Fernández de la Pradilla, R.; Castellanos, A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6500-6504. (b) Fernández de la Pradilla, R.; Castellanos, A.; Osante, I.; Colomer, I.; Sánchez, M. I. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 170-181.

¹⁷ (a) Fernández de la Pradilla, R.; Montero, C.; Viso, A. *Chem. Commun.* **1998**, 409-410. (b) Fernández de la Pradilla, R.; Baile, R.; Tortosa, M. *Chem. Commun.* **2003**, 2476-2477. (c) Fernández de la Pradilla, R.; Montero, C.; Tortosa, M.; Viso, A. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 5136-5145. (d) Fernández de la Pradilla, R.; Tortosa, M.; Castellanos, E.; Viso, A.; Baile, R. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1517-1533.

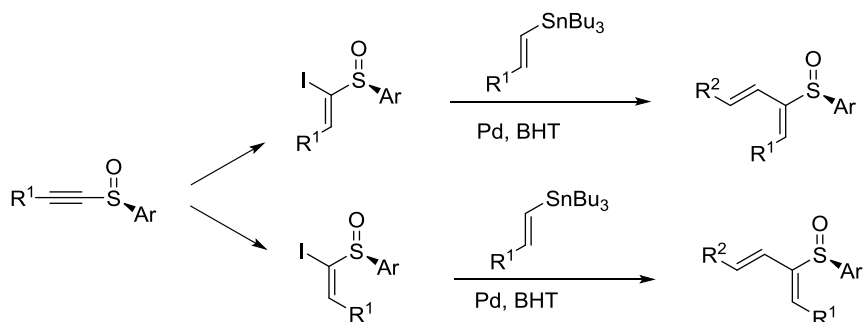
¹⁸ (a) Fernández de la Pradilla, R.; Tortosa, M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2157-2160. (b) Fernández de la Pradilla, R.; Tortosa, M.; Lwoff, N.; del Águila, M. A.; Viso, A. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6716-6727.

¹⁹ (a) Fernández de la Pradilla, R.; Lwoff, N.; Viso, A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8141-8144. (b) Fernández de la Pradilla, R.; Lwoff, N. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4167-4169. (c) Fernández de la Pradilla, R.; Lwoff, N.; del Águila, M. A.; Tortosa, M.; Viso, A. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8929-8941. (d) Fernández de la Pradilla, R.; Lwoff, N.; Viso, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2312-2322.

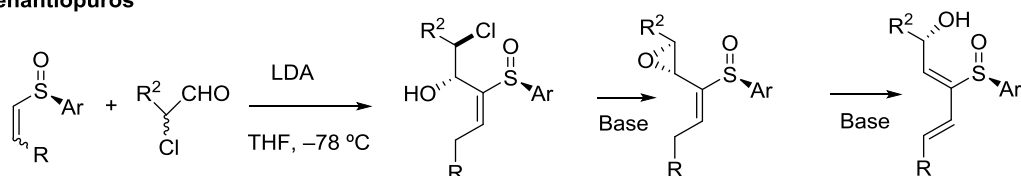
²⁰ (a) Paley, R. S.; Weers, H. L.; Fernández, P.; Fernández de la Pradilla, R.; Castro, S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *21*, 3605-3608. (b) Paley, R. S.; de Dios, A.; Estroff, L. A.; Lafontaine, J. A.; Montero, C.; McCulley, D. J.; Rubio, M. B.; Ventura, M. P.; Weers, H. L.; Fernández de la Pradilla, R.; Castro, S.; Dorado, R.; Morente, M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6326-6343.

Esquema 7

Metodología A) Acoplamiento de Stille entre vinil estannanos y yodo vinil sulfóxidos



Metodología B) Apertura de en medio básico de los correspondientes epoxi vinil sulfóxidos enantiopuros



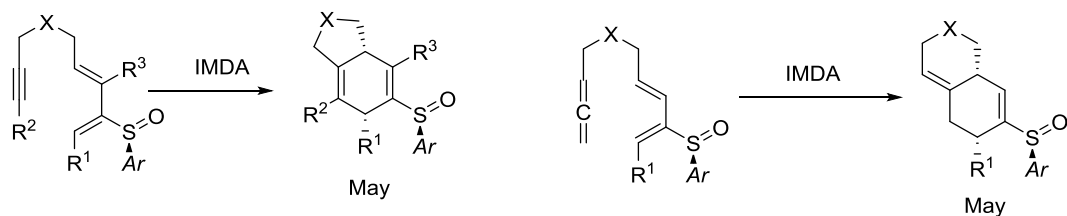
Para ambos tipos de 2-sulfinil dienos, en trabajos llevados a cabo por nuestro grupo previamente a esta tesis doctoral, se había evaluado de una forma extensa su reactividad en reacciones de Diels-Alder intermoleculares y de una forma más preliminar su reactividad en reacciones de Diels-Alder intramoleculares. Como ampliación de dichos trabajos previos, en esta tesis se perseguían dos grandes objetivos:

- 1) Ampliar el estudio de la reactividad Diels-Alder de sulfinil dienos, en especial en cuanto a la reacción de Diels-Alder intramolecular, la cual sólo había sido preliminarmente estudiada por nuestro grupo.
- 2) Emplear la metodología desarrollada en relación al empleo de sulfinil dienos en reacciones de Diels-Alder en la síntesis de alcaloides de la familia Estemona, concretamente la (–)-Etenina y la (–)-Neoetenina.

Es por ello, que la presente tesis doctoral, se ha dividido en dos grandes bloques o partes. La Parte A está dedicada al primer objetivo arriba mencionado, es decir el estudio de reactividad Diels-Alder intramolecular de sulfinil dienos. La Parte B está dedicada al segundo gran objetivo, es decir la aproximación a la síntesis de (–)-Etenina y la (–)-Neoetenina.

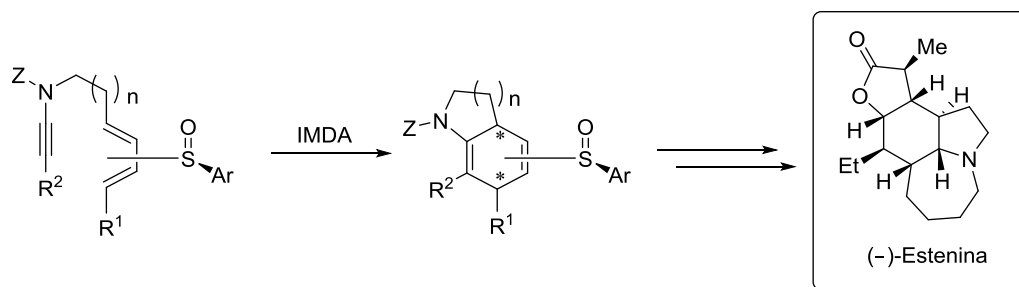
La Parte A de esta tesis doctoral, consta de un único capítulo (capítulo 2), donde se detallarán los resultados obtenidos en el estudio extenso de reactividad de sulfinil dienos en reacciones de Diels-Alder intramolecular con dienófilos no activados, concretamente alquinos y alenos (Esquema 8).

Esquema 8



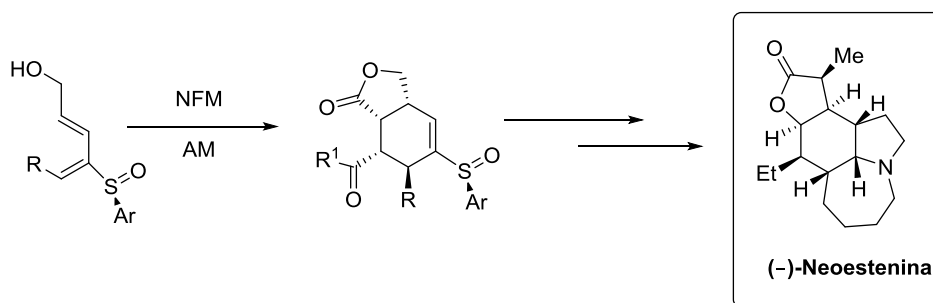
La Parte B de esta tesis doctoral consta a su vez de tres capítulos (capítulo 3, capítulo 4 y capítulo 5). El capítulo 3 resume los trabajos más relevantes de la literatura en relación a la síntesis total o parcial de los alcaloides naturales Estenina y Neoestenina. En el capítulo 4, se expondrá el trabajo llevado a cabo en relación a la aproximación a la síntesis de la (-)-Estenina, mediante la reacción de Diels-Alder intramolecular de sulfonil dienos e inamidas (Esquema 9).

Esquema 9



En el capítulo 5, se detallará el trabajo desarrollado en relación a la aproximación de la síntesis de la (-)-Neoestenina, mediante la reacción de Diels-Alder intermolecular de sulfonil dienos con dienófilos simétricos cíclicos tipo maleimidas (NFM) o anhídrido maleico (AM) (Esquema 10).

Esquema 10



PARTE A

REACTIVIDAD DIELS-ALDER DE
SULFINIL DIENOS

CAPÍTULO 2

REACTIVIDAD DIELS-ALDER INTRAMOLECULAR DE SULFINIL DIENOS Y DIENÓFILOS NO ACTIVADOS

II. REACTIVIDAD DIELS-ALDER INTRAMOLECULAR DE SULFINIL DIENOS Y DIENÓFILOS NO ACTIVADOS.

II.1 INTRODUCCIÓN.

Gracias a su gran utilidad y versatilidad sintética, la cicloadición de Diels-Alder o cicloadición [4+2], se ha convertido en una de las herramientas fundamentales en la síntesis orgánica moderna.²¹ Desde su descubrimiento por Otto Diels y Kurt Alder en 1928,²² la reacción de Diels-Alder ha sido objeto de numerosos estudios y se ha convertido en uno de los pilares fundamentales sobre el que se han desarrollado metodologías para la síntesis de multitud de productos naturales y compuestos con actividad biológica.²³ Durante el curso de la cicloadición [4+2] se pueden generar en un solo paso 4 centros estereogénicos de forma controlada, permitiendo construir sistemas policíclicos a partir de precursores asequibles, con un número de pasos mínimo y con control regio- y estereoquímico. Muchas de estas metodologías sintéticas han sido incluso empleadas por la industria química en la producción a gran escala de fármacos, fertilizantes y fragancias.²⁴ Como ejemplo del empleo de la reacción de Diels-Alder en la síntesis industrial de fármacos, se ha seleccionado la síntesis de Roche del antigripal oseltamivir,²⁵ la cual se detalla en el Esquema 11.

²¹ Para revisiones sobre la reacción de Diels-Alder, ver: (a) Buonora, P.; Olsen, J.-C.; Oh, T. *Tetrahedron* **2001**, 57, 6099-6138. (b) Hayashi, Y. en *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*; Kobayashi, S.; Jørgensen, K. A. Eds. Wiley-VCH: New York, **2002**, 5-56. (c) Behforouz, M.; Ahmadian, M. *Tetrahedron* **2000**, 56, 5259- 5288. (d) Ooi, T.; Maruoka, K. en *Comprehensive Asymmetric Catalysis I-III*, Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H. Eds., Springer: New York, **1999**; Vol. 3, 1237-1254. (e) Tietze, L. F.; Kettischau, G. *Top. Curr. Chem.* **1997**, 189, 1-120. (f) Denmark, S. E.; Thorarensen, A. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 137-165. (g) Cativiela, C.; García, J. I.; Mayoral, J. A.; Salvatella, L. *Chem. Soc. Rev.* **1996**, 25, 209-218. (h) Whiting, A. en *Advanced Asymmetric Synthesis*, Stephensen, G. R., Ed., Kluwer Academic Publishers: Norwell, MA, **1996**, 126-145. (i) Roush, W. R. *Intramolecular Diels-Alder Reactions*. en *Comprehensive Organic Synthesis*, Paquette, L. A., Ed., Pergamon: New York, **1991**, Vol. 5, 513-550. (j) Carruthers, W. *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis, Tetrahedron Organic Chemistry Series*, Pergamon Press: Elmsford, NY, **1990**; Vol. 8. (k) Taschner, M. J. en *Organic Synthesis: Theory and Applications*, Hudlicky, T., Ed., JAI: Greenwich, CT, **1989**, Vol. 1, 1-101. (l) Boger, D. L. *Tetrahedron*, **1983**, 39, 2869.

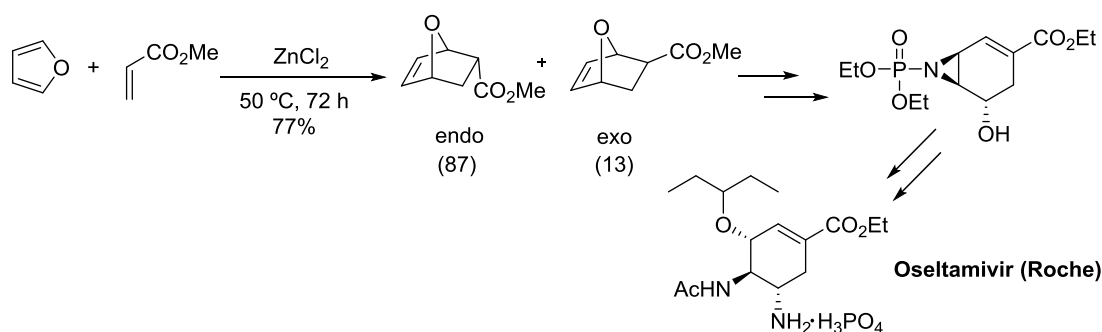
²² Diels, O.; Alder, K. *Liebigs Ann. Chem.* **1928**, 460, 98-122.

²³ Para revisiones del uso de reacciones de Diels-Alder en síntesis de productos naturales, ver: (a) Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1668-1698. (b) Daly, J. W.; Spande, T. F. en *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*, Pelletier, S. W., Ed. Wiley: New York, **1986**, Vol. 4, 1- 254. (c) Needleman, S. B.; Chang Kuo, M. C. *Chem. Rev.* **1962**, 62, 405-431. (d) Nawrat, C. C.; Moody, C. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 2056-2077. (e) Ibrahim-Ouali, M. *Steroids* **2009**, 74, 133-162

²⁴ Funel, J. A.; Abele, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 3822-3863.

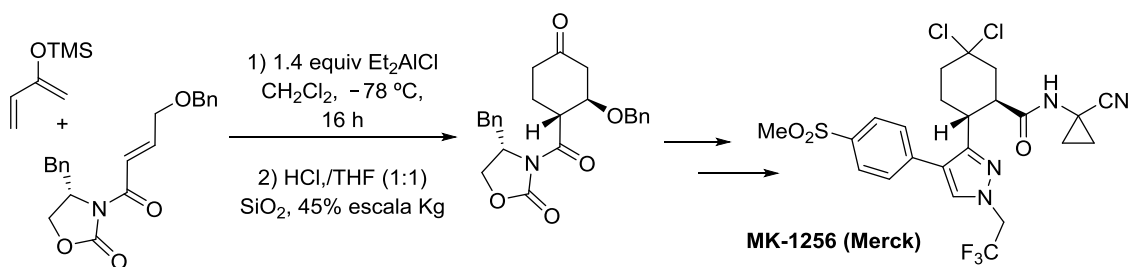
²⁵ Abrecht, S.; Harrington, P.; Iding, H.; Karpf, M.; Trussardi, R.; Wirz, B.; Zutter, U. *Chimia* **2004**, 58, 621-629.

Esquema 11



Si de forma general la cicloadición de Diels-Alder es una de las reacciones esenciales en síntesis orgánica, su versión asimétrica es posiblemente una de las herramientas más útiles en la preparación enantioselectiva de carbo y heterociclos. Esto se debe a que la cicloadición de Diels-Alder asimétrica permite la formación dichos carbo y heterociclos con elevada quimio, regio, diastereo y enantioselectividad en un único paso y a partir de precursores sencillos y asequibles. Es por ello que la versión asimétrica de la reacción de Diels-Alder ha sido desde siempre de un enorme interés tanto para la comunidad científica,²⁶ como para la industria.²⁴ Como ejemplo del empleo de la reacción de Diels-Alder en su versión asimétrica por la industria farmacéutica, se ha seleccionado la síntesis de el inhibidor de catepsinas, MK-1256, desarrollado por Merck como fármaco en el tratamiento de la osteoporosis (Esquema 12).²⁷ Esta síntesis, llevada a cabo a escala de 70 Kg, es un ejemplo de la utilización industrial de oxazolidinonas de Evans como auxiliares quirales en reacciones de Diels-Alder asimétricas.²⁸

Esquema 12



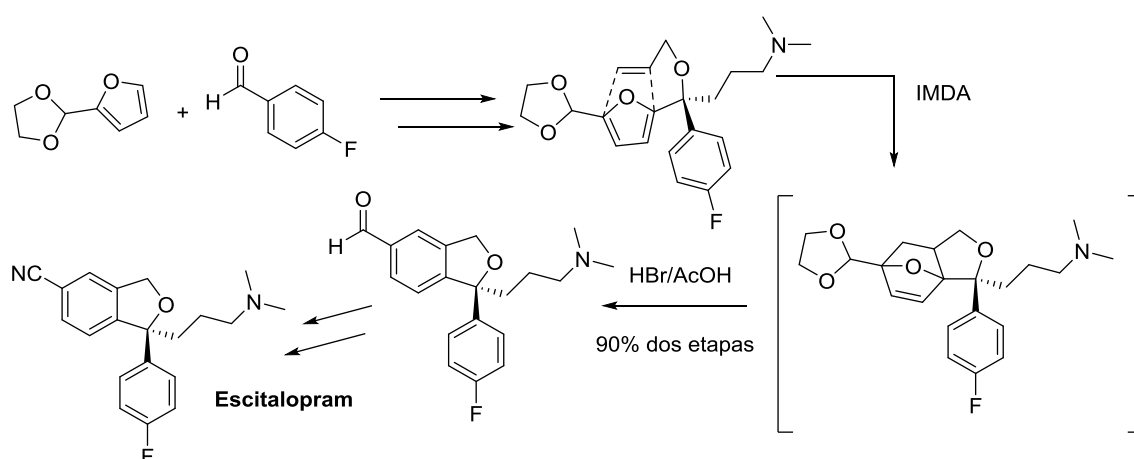
²⁶ Para revisiones generales de Diels-Alder asimétrica, ver: (a) Paquette, L. A. *Asymmetric Synthesis*; Morrison, J. D. Ed. Academic Press: New York, **1984**, Vol. 3, 455-501. (b) Taschner, M. J. *Asymmetric Diels-Alder Reactions*; Jai Press, Inc.: Greenwich, **1989**; Vol. 1, 1-101. (c) Krohn, K. en *Organic Synthesis Highlights*; Muzler, J.; Altenbach H.-J.; Braun, M.; Krohn, K.; Reissig, H.-U. Eds. VCH: Weinheim, **1991**, 54-65. (d) Ruck-Braun, K.; Kunz, H. *Chiral Auxiliaries in Cycloadditions*, Wiley-VCH. New-York, **1999**. (e) Masson, G.; Lalli, C.; Benohoud, M.; Dagousset, G. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 902-923.

²⁷ Weber, M. en *Scale-Up of a Cathepsin K Inhibitor (MK-1256) that is Efficacious in a Potential Treatment for Osteoporosis*, *Organic Processes Research & Development*, Lisbon, Portugal, September 9-11, **2009**.

²⁸ Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Bisaha, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 1238-1256.

Pero aunque la reacción de Diels-Alder fue descubierta en 1928, la variante intramolecular del proceso que conecta dieno y dienófilo, fue ignorada durante muchos años. Alder y Schumaker describieron el primer ejemplo en 1953²⁹ pero fue a mediados de los 70 cuando hubo un verdadero auge, reflejado en el número de trabajos publicados desde la fecha.³⁰ El aumento de reactividad (debido a factores entrópicos) y la elevada regioselectividad (debida a restricciones conformacionales) del proceso, así como el potencial sintético que ofrece para acceder a sistemas policíclicos, han hecho posible su aplicación a la síntesis de un gran número de productos naturales y fármacos.³¹ Como ejemplo del empleo de la reacción de Diels-Alder intramolecular por la industria farmacéutica se ha seleccionado la síntesis del escitalopram, un fármaco aprobado por la FDA para el tratamiento de la depresión en adultos (Esquema 13).³²

Esquema 13



No obstante, a pesar de los innumerables trabajos publicados en referencia a reacciones de Diels-Alder intramoleculares tanto en su versión racémica como enantioselectiva, el empleo de dienófilos no activados (ricos en electrones) sigue planteando un reto sintético. Esto se debe

²⁹ Alder, K.; Schumaker, M. *Fortsch. Chem. Org. Naturst.* **1953**, *10*, 66-118.

³⁰ **Para revisiones generales de Diels-Alder intramoleculares (IMDA), ver:** (a) Roush, W. R. en *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I. Eds.; Pergamon Press: New York, 1991; Vol. 5, 513-550. (b) Brocksom, T. J.; Nakamura, J.; Ferreira, M. L.; Brocksom, U. *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, *12*, 597-622. Para una revisión de IMDA de tipo 2 véase: (c) Bear, B. R.; Sparks, S. M.; Shea, K. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 820-849. Para una revisión de Diels-Alder transanular véase: (d) Marsault, E.; Toró, A.; Nowak, P.; Deslongchamps, P. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4243-4260.

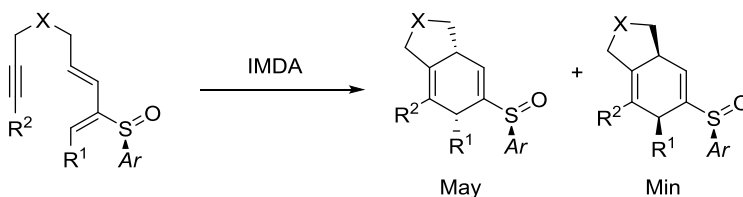
³¹ **Para revisiones recientes sobre el uso de Diels-Alder intramoleculares (IMDA) en la síntesis de productos naturales, ver:** (a) Pawda, A.; Flick, A. C. *Advances in Heterocyclic Chemistry* **2013**, *110*, 1-42. (b) Takao, K-I.; Munakata, R.; Tadano, K. I. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4779-4807. (c) Juhi, M.; Tanner, D.; *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2983-2992.

³² Paulon, A.; De, L. O.; Castellin, A.; Fabris, F.; Sbrogio, F.; Ceron, E.; Petersen, H.; Dancer, R. (Lundbeck), WO2007054105A2, **2007**.

fundamentalmente a su baja reactividad en procesos de este tipo y la necesidad por ello de altas temperaturas,³³ que provocan la descomposición del sustrato de partida o de los productos finales, haciendo inviable la cicloadición en muchos casos. En este sentido, tal y como se detallará en la siguiente sección de antecedentes generales, la catálisis por metales de transición constituye una alternativa eficaz al uso de condiciones térmicas conduciendo a productos análogos aunque por un mecanismo diferente. Sin embargo, aunque en muchos casos se trata de metodologías bastante generales y compatibles con un amplio número de sustratos, cabría mencionar que la perspectiva de su uso en la síntesis de moléculas complejas, podría mostrar incompatibilidades por presencia de ciertos grupos funcionales. Por otro lado, el elevado coste de muchos de los catalizadores usados y la complejidad de la síntesis de ligandos (en especial cuando se trata de versiones enantioselectivas que requieren del empleo de ligandos quirales), implica que este tipo de metodologías podrían plantear problemas de escalabilidad. Es por ello, que sigue existiendo un gran interés en el desarrollo de metodologías alternativas que permitan llevar a cabo la cicloadición [4+2] intramolecular con dienófilos no activados en condiciones térmicas suaves.

Nuestro grupo de investigación ha desarrollado metodologías altamente eficientes y generales para la síntesis de una amplia gama de sulfinil dienos enantiopuros.²⁰ El empleo de los mismos en reacciones de cicloadición de Diels-Alder intramoleculares se antojaba interesante de cara a la posibilidad de acceder a sistemas policíclicos de forma enantioselectiva, como alternativa al empleo de catalizadores quirales. Es por ello, que en trabajos previos llevados a cabo en nuestro grupo de investigación, se evaluó de forma preliminar la reactividad de estos sulfinil dienos en reacciones de Diels-Alder intramoleculares con alquinos no activados (Esquema 14).^{17b} Estos estudios permitieron determinar, no sólo que la reacción transcurría de forma estereocontrolada, sino lo que era incluso más llamativo y es que la reacción transcurría en condiciones térmicas realmente suaves en muchos casos. Esta observación nos hizo pensar que la metodología podría resultar realmente interesante de cara a su uso en rutas de síntesis que fuesen sensibles al empleo de metales de transición o a elevadas temperaturas.

Esquema 14



³³ (a) Kanematsu, K.; Hayakawa, K.; Yodo, M.; Ohsuki, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6735-6740. (b) Shea, K. J.; Burke, L. D. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 318-327. **Para un ejemplo en el que la cicloadición transcurre a temperatura ambiente véase:** Yamada, S.; Nagashima, S.; Takaoka, Y.; Torihara, S.; Tanaka, M.; Suemune, H.; Aso, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 1269-1274.

En vista de estos resultados previamente obtenidos por nuestro grupo, se decidió llevar a cabo una ampliación del estudio de reactividad de sulfinil dienos con dienófilos no activados. Es precisamente este estudio de reactividad el que se detallará a lo largo del presente capítulo.

Antes de exponer los resultados obtenidos en este estudio se expondrán los trabajos más relevantes referentes a la cicloadición de Diels-Alder intramolecular, relacionados con esta tesis doctoral.

II.2 ANTECEDENTES GENERALES.

Tal y como se ha mencionado de forma breve en la introducción de este capítulo, el uso de dienófilos no activados en reacciones de Diels-Alder intramoleculares sigue siendo un área de gran interés para la comunidad científica, pero sigue planteando ciertos retos debido a la baja reactividad de estos sistemas. Debido al gran número de publicaciones en reacciones de Diels-Alder intramoleculares, no es posible llevar a cabo una revisión exhaustiva, de modo que en esta sección de antecedentes generales nos centraremos en los trabajos más relacionados con esta tesis doctoral; es decir en los trabajos publicados en relación al uso de alquinos y alenos no activados como dienófilos. Finalmente, y debido a su relación con el contenido de esta tesis doctoral, pasaremos a detallar brevemente los escasos ejemplos del empleo de sulfóxidos y átomos de azufre quirales en la cicloadición de Diels-Alder intramolecular.

II.2.1 Uso de alquinos no activados como dienófilos.

La baja reactividad de alquinos no activados como dienófilos en reacciones de Diels-Alder intramoleculares, ha motivado numerosos trabajos orientados a superar esta limitación. En este sentido, de forma generalizada el uso de catálisis por metales de transición es sin duda la estrategia más empleada por la mayoría de los autores. Son numerosos los trabajos publicados en este campo que emplean diferentes tipos de metales y ligandos, tanto en versiones racémicas como enantioselectivas. A lo largo de esta sección, se detallarán los trabajos más relevantes clasificados por el tipo de metal empleado como catalizador.

II.2.1.1 Reacciones de Diels-Alder intramoleculares catalizadas por níquel.

Wender y col. publicaron el primer ejemplo de cicloadición intramolecular [4+2] de dieninos catalizada por níquel (0) (Esquema 15).³⁴ A partir de distintos dieninos por tratamiento con un 10% de Ni(COD)₂ y un 30% de tri-*o*-bifenilfosfito obtuvieron los correspondientes ciclohexadienos con rendimientos excelentes.³⁵ La metodología permitía la formación tanto de

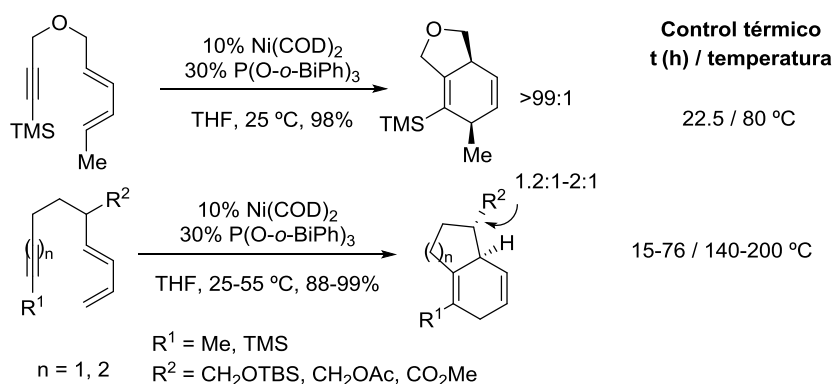
¹⁷ (b) Fernández de la Pradilla, R.; Baile, R.; Tortosa, M. *Chem. Commun.* **2003**, 2476-2477.

³⁴ (a) Wender, P. A.; Jenkins, T. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6432-6434. (b) **Para ejemplos con inaminas véase:** Witulski, B.; Lumtscher, J.; Bergsträßer, U. *Synlett* **2003**, 708-710.

³⁵ **Para la utilización de fosfabencenos como ligandos véase:** Kozlowski, M. C.; DiMauro, E. F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 439-444.

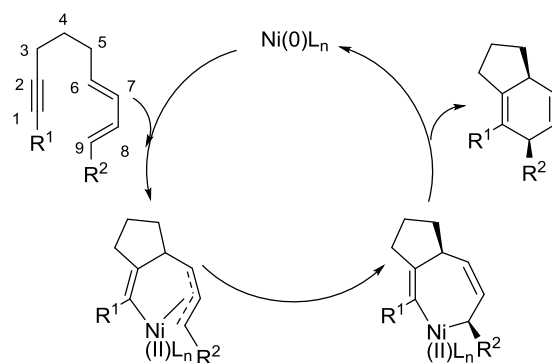
ciclos carbonados como oxigenados y era posible variar la longitud de la cadena puente entre el dieno y el alquino. Sin embargo, las condiciones no eran compatibles con la presencia de alquinos terminales, aunque este problema se solucionó utilizando trimetilsilil derivados. Se realizaron experimentos de control en condiciones térmicas y en todos los casos se necesitaron temperaturas mucho más altas que las observadas en el proceso catalizado.

Esquema 15



Los autores propusieron un mecanismo por pasos con una primera etapa de adición oxidante del metal y formación del primer enlace C-C (Esquema 16). El complejo π -alil-Ni(II) intermedio evolucionaría a un metalaciclo que por eliminación reductora conduciría a los ciclohexadienos, regenerándose la especie catalítica de Ni(0).

Esquema 16

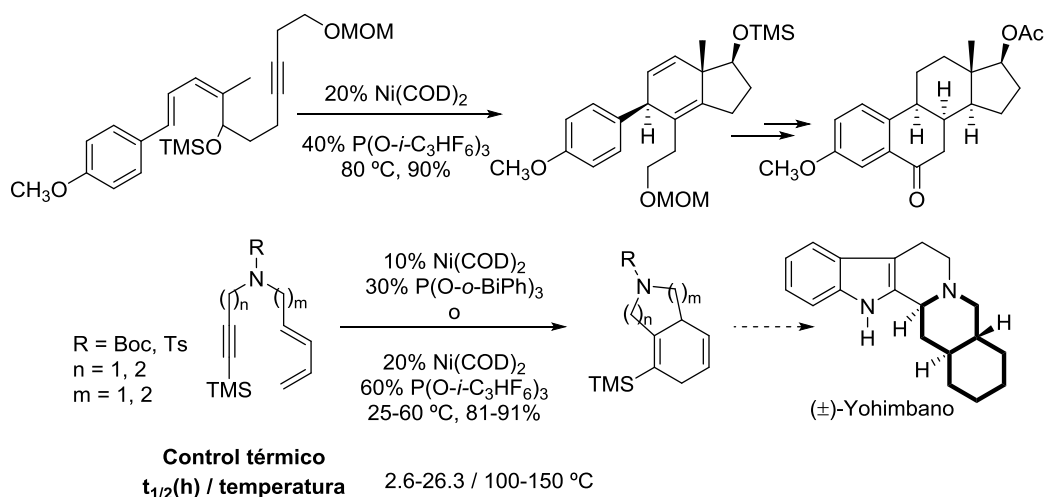


Con dienos sustituidos en las posiciones 1 y 4 se demostró que la estereoquímica del dieno se conservaba durante el proceso y se prepararon esteroides y análogos de la vitamina D (Esquema 17).³⁶ También se obtuvieron buenos resultados en la formación de heterociclos nitrogenados y se aplicó la metodología a la síntesis del alcaloide (\pm)-Yohimbano.³⁷ Además en muchos de los ejemplos publicados se demostró que los dieninos implicados descomponían a la temperatura necesaria para llevar a cabo la cicloadición térmica.

³⁶ (a) Wender, P. A.; Smith, T. E. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2962-2963. (b) Wender, P. A.; Smith, T. E. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1255-1275.

³⁷ Wender, P. A.; Smith, T. E. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 824-825.

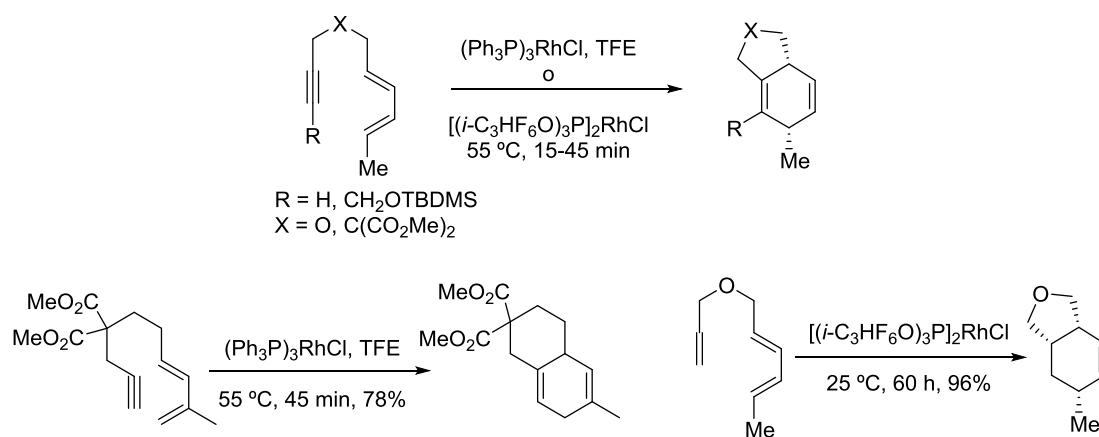
Esquema 17



II.2.1.2 Reacciones de Diels-Alder intramoleculares catalizadas por rodio.

Aunque el Ni(0) fue el primer metal de transición que demostró utilidad como catalizador en cicloadiciones [4+2] intramoleculares de dieninos, casi de forma simultánea al primer trabajo de Wender, Livinghouse y col. publicaron la variante del proceso catalizada por complejos de Rh(I).³⁸ Utilizando inicialmente $(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{RhCl}$ en trifluoroetanol (TFE) y posteriormente el catalizador generado *in situ* a partir de $[\text{RhCl}(\text{cicloocteno})_2]_2$ y $(i\text{-C}_3\text{HF}_6\text{O})_3\text{P}$, demostraron la generalidad de la cicloadición para la formación de sistemas de anillos 5/6 y 6/6 (Esquema 18). A diferencia del proceso catalizado por Ni(0) la reacción también se podía llevar a cabo con alquinos terminales y con alquenos.

Esquema 18

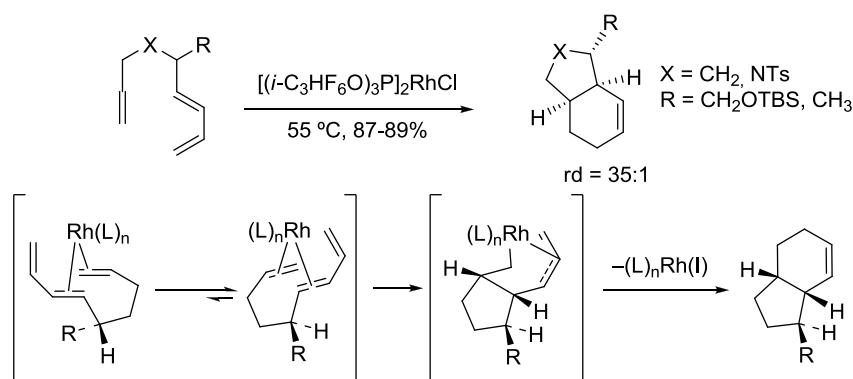


Precisamente para los casos donde el dienófilo era un alqueno, demostraron en un trabajo posterior, que en sustratos con un centro quiral adicional la cicloadición catalizada por Rh(I)

³⁸ Jolly, R. S.; Luedtke, G.; Sheehan, D.; Livinghouse, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4965-4966.

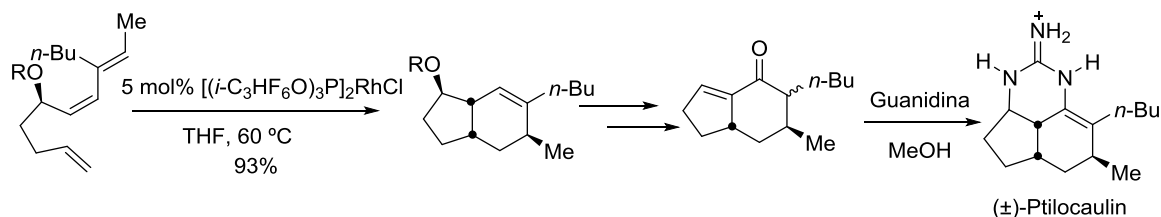
transcurría con diastereoselectividad elevada (Esquema 19).³⁹ En base a esta observación, los autores propusieron para la catálisis por complejos de Rh(I), un mecanismo análogo al de Wender, con coordinación inicial del metal a la olefina terminal y a uno de los dobles enlaces del dieno. En este complejo π , la orientación preferente exo del sustituyente R para minimizar la tensión alílica A^{1,3} justifica la estereoquímica relativa observada en los productos finales.

Esquema 19



Más recientemente, los mismos autores han empleado la metodología desarrollada para la síntesis de la guanidina tricíclica racémica (\pm)-Ptilocaulin⁴⁰ (Esquema 20). En este caso, la cicloadición resulta especialmente interesante ya que involucra un dieno de estereoquímica Z-E, dienos que generalmente son mucho menos reactivos.

Esquema 20



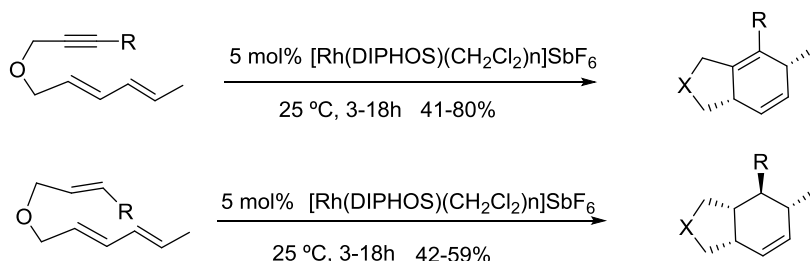
Muy relacionado con los trabajos de Livinghouse, Gilbertson y col. han demostrado que el complejo de Rh(I) catiónico $[\text{Rh}(\text{DIPHOS})(\text{CH}_2\text{Cl}_2)_n]\text{SbF}_6$, generado *in situ* por hidrogenación de $[\text{Rh}(\text{NBD})(\text{DIPHOS})]^+(\text{SbF}_6)^-$, era un sistema más reactivo y permitía el uso de condiciones incluso más suaves (25 °C, 3-18 h) (Esquema 21).⁴¹

³⁹ O'Mahony, D. J. R.; Belanger, D. B.; Livinghouse, T. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 2038-2040.

⁴⁰ Shen, K.; Livinghouse, T. *Synlett* **2010**, 247-249.

⁴¹ Gilbertson, S. R.; Hoge, G. S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2075-2078. Otros ejemplos de cicloadición [4+2] intramolecular catalizada por complejos de Rh: (a) Wang, B.; Cao, P.; Zhang, X. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 8041-8044. (b) Paik, S.-J.; Son, S. U.; Chung, Y. *Org. Lett.* **1999**, 2045-2047.

Esquema 21



Estos primeros trabajos de Livinghouse y Gilbertson en relación al uso de catalizadores de Rh(I) en cicloadiciones [4+2] intramolecular, han inspirado muchos trabajos posteriores íntimamente relacionados con los mismos. Cabría mencionar que de hecho, los sistemas catalíticos basados en Rh(I) han mostrado una gran versatilidad y compatibilidad con sustratos que en muchas ocasiones resultaban incompatibles con la cicloadición [4+2] en condiciones térmicas o con otros metales. Tal es el caso de haluros de alquínilo como dienófilos,⁴² sistemas donde la conexión entre dieno y dienófilo es llevada a cabo por ésteres⁴³ (por lo general sistemas mucho menos reactivos)⁴⁴ y dieninos que presentan las posiciones 8 y 9 sustituidas simultáneamente.⁴⁵

Junto con la capacidad de los catalizadores de Rh(I) para favorecer la cicloadición [4+2] de ciertos sistemas, que en general muestran baja reactividad en condiciones térmicas, otra ventaja que plantea el uso de estos catalizadores es su compatibilidad con ligandos quirales que permiten llevar a cabo la reacción de forma enantioselectiva. Precisamente se debe a Livinghouse y col. el primer ejemplo de una cicloadición [4+2] intramolecular asimétrica empleando catalizadores de Rh(I) , aunque empleando alquenos como dienófilos. En sus primeros estudios, utilizaron fosfinas enantiopuras derivadas de (+)-DIOP [*o*-isopropilidén-2,3-dihidroxi-1,4-bis(difenilfosfino)butano] pero los excesos enantioméricos no fueron buenos Esquema 22, eq (1)].⁴⁶ Más tarde estudiaron la influencia del contraión asociado con el catalizador en este tipo de reacciones, aunque tampoco obtuvieron ee mayores del 79% .⁴⁷

⁴² Yoo, W.; Allen, A.; Villeneuve, K.; Tam, W. *Org. Lett.* **2005**, 7, 5853-5856.

⁴³ (a) Saito, A.; Ono, T.; Takahashi, A.; Taguchi, T.; Hanzawa, Y. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 891-895. (b) Saito, A.; Ono, T.; Hanzawa, Y. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 6437-6443.

⁴⁴ Para ejemplos recientes de IMDA con trienos unidos mediante ésteres, ver: (a) Jung, M. E.; Huang, A.; Johnson, T. W. *Org. Lett.* **2000**, 2, 1835-1837. (b) Kim, P.; Nantz, M.; Kurth, M. J.; Olmstead, M. M. *Org. Lett.* **2000**, 2, 1831-1834. (c) Jones, G. A.; Paddon-Row, M. N.; Sherburn, M. S.; Turner, C. I. *Org. Lett.* **2002**, 2, 3789-3792. (d) Turner, C. I.; Wong, L. S.-M.; Turner, P.; Paddow-Row, M. N.; Sherburn, M. S. *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 739-750. (e) Turner, C. I.; Paddow-Row, M. N.; Moran, D.; Payne, A. D.; Sherburn, M. S.; Turne, P. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 5561-5570.

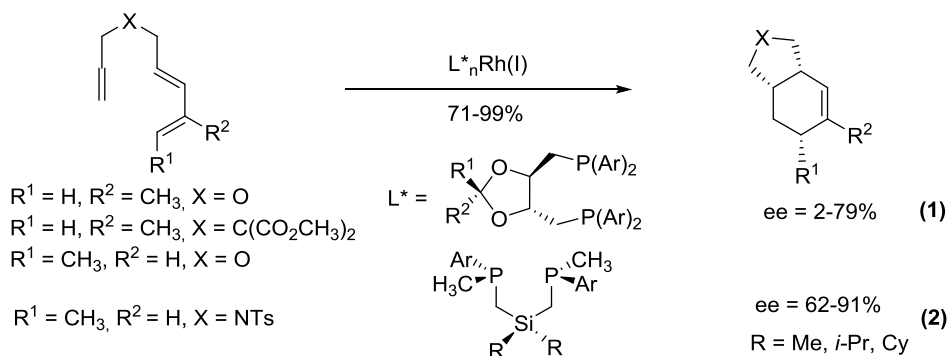
⁴⁵ Lee, S.; Park, S.; Park, J.; Jung, I.; Choi, S.; Chung, Y. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 91-96.

⁴⁶ McKinstry, L.; Livinghouse, T. *Tetrahedron* **1994**, 50, 6145-6154.

⁴⁷ O'Mahony, D. J. R.; Belanger, D. B.; Livinghouse, T. *Synlett* **1998**, 443-445.

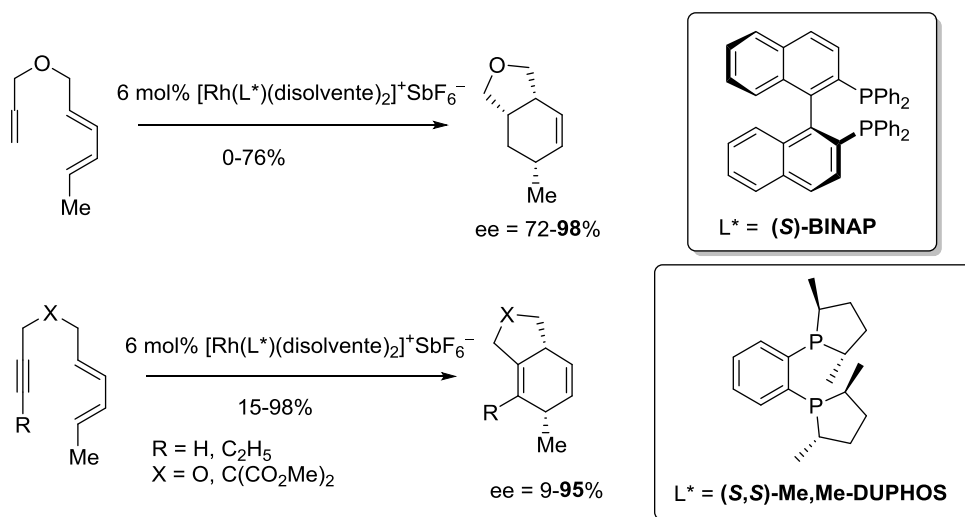
Recientemente los mismos autores han conseguido excesos de moderados a buenos utilizando ligandos con átomos de fósforo quirales [Esquema 22, eq (2)].⁴⁸

Esquema 22



De forma casi paralela a estos primeros trabajos de Livinghouse, Gilbertson y col. llevaron a cabo el estudio para trienos y dieninos con ligandos difosfina enantiopuros (Esquema 23)⁴⁹ Aunque se observaron excesos enantioméricos elevados no se encontró un catalizador general eficiente para todos los sistemas.

Esquema 23



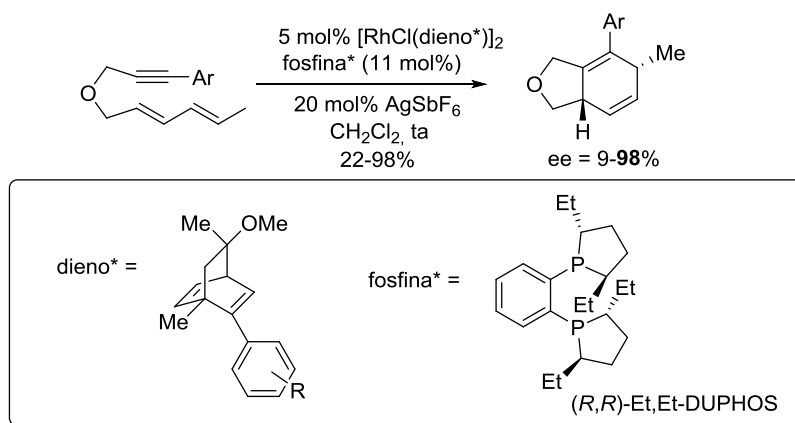
Más recientemente, se ha desarrollado una variante altamente enantioselectiva de la cicloadición intramolecular [4+2] catalizada por complejos catiónicos quirales de Rh(I), combinando fosfinas quirales y dienos quirales como ligandos, siendo este el primer ejemplo de sinergismo entre ellos (Esquema 24).⁵⁰

⁴⁸ Heath, H.; Wolfe, B.; Livinghouse, T.; Bae, S. K. *Synthesis* **2001**, 2341-2347.

⁴⁹ Gilbertson, S. R.; Hoge, G. S.; Genov, D. G. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 10077-10080.

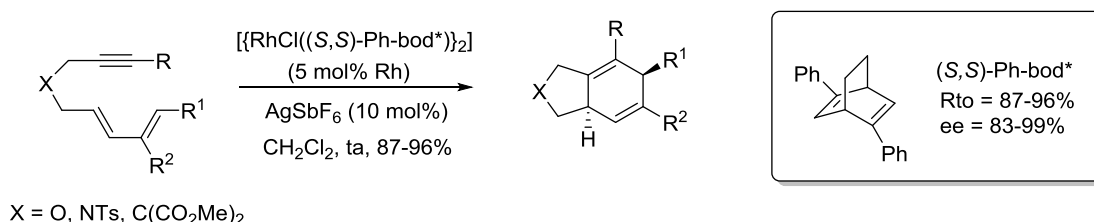
⁵⁰ Aikawa, K.; Akutagawa, S.; Mikami, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 12648-12649.

Esquema 24



Otro trabajo posterior e íntimamente relacionado, ha permitido establecer que los dienos quirales son más eficaces en la catálisis por Rh(I), que los ligandos difosfina, consiguiéndose rendimientos buenos y elevados excesos enantioméricos (Esquema 25).⁵¹

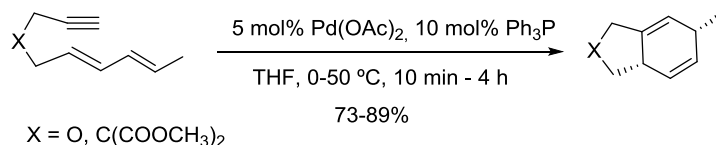
Esquema 25



II.2.1.3 Reacciones de Diels-Alder intramoleculares catalizadas por paladio.

Junto con el Rh(I) y el Ni(0), otro metal cuyo uso en cicloadiciones [4+2] intramoleculares con alquinos fue publicado en la misma década que los trabajos de Wender y Livinghouse, es el Pd(II). En concreto se observó que el uso de acetato de paladio y trifenilfosfina en relación 2:1, permitía llevar a cabo la cicloadición en condiciones relativamente suaves (Esquema 26).⁵² Al igual que en los trabajos de Wender utilizando Ni(0), este sistema catalítico no resultaba compatible con alquenos como dienófilos.

Esquema 26



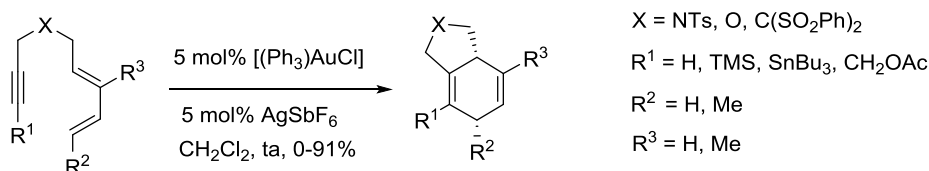
⁵¹ Shintani, R; Sannohe, Y; Tsuji, T; Hayashi, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 7277-7280.

⁵² Kumar, K.; Jolly, R. S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3047-3048.

II.2.1.4 Reacciones de Diels-Alder intramoleculares catalizadas por oro.

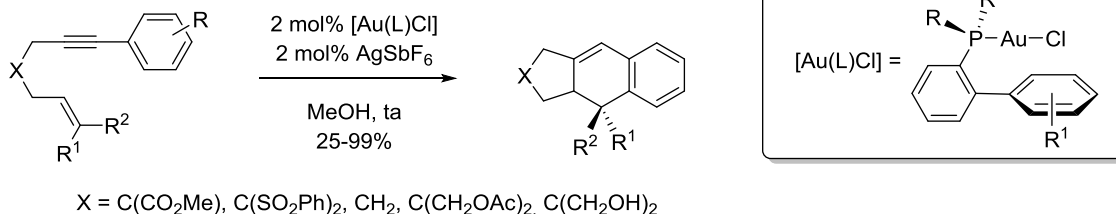
Otro metal que recientemente ha demostrado ser adecuado como catalizador en reacciones de cicloadición intramolecular [4+2], es el Au(I). El primer caso publicado utilizando complejos de oro en este tipo de transformación se debe a Fürstner y col.⁵³ Estos autores describieron que el empleo del catalizador formado por $[\text{Au}(\text{PPh}_3)\text{Cl}]/\text{AgSbF}_6^-$, permitía llevar a cabo la cicloadición a temperatura ambiente (Esquema 27).

Esquema 27



El siguiente trabajo en relación al uso de catalizadores de Au(I) se debe a Echavarren y col. En este caso, los autores publicaron que los complejos de Au(I) con bifenil fosfinas o ligandos fosfito voluminosos, permitían llevar a cabo la cicloadición formal [4+2] intramolecular entre aril alquinos y 1,3-eninos con alquenos (Esquema 28).⁵⁴

Esquema 28



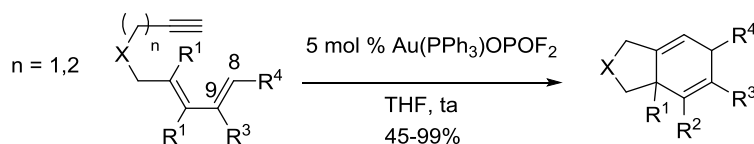
Más recientemente, Chung y col. han extendido la metodología desarrollada por Echavarren a dieninos (Esquema 29).⁵⁵ En este caso el catalizador de oro empleado es $\text{Au}(\text{PPh}_3)\text{OPOF}_2$, generado a partir de $[\text{Au}(\text{PPh}_3)\text{Cl}]$ y AgPF_6 . Como ventajas de este método destacar que es plenamente compatible con diferentes grados y posiciones de sustitución en el dieno, incluyendo dienos sustituidos en las posiciones 8 y 9 simultáneamente, así como con la formación de biciclos 5/6 y 6/6. Como limitaciones, destacar que el método es sólo compatible con alquinos terminales.

⁵³ Fürstner, A.; Stimson, C. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8845-8849.

⁵⁴ (a) Nieto-Oberhuber, C.; Pérez-Galán, P.; Herrero-Gómez, E.; Lauterbach, T.; Rodríguez, C.; López, S.; Bour, C.; Rosellón, A.; Cárdenas D. J.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 269-279. (b) Nieto-Oberhuber, C.; López, S.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6178-6179.

⁵⁵ Kim, A. M.; Park, J. H.; Chung, Y. K. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 6719-6721.

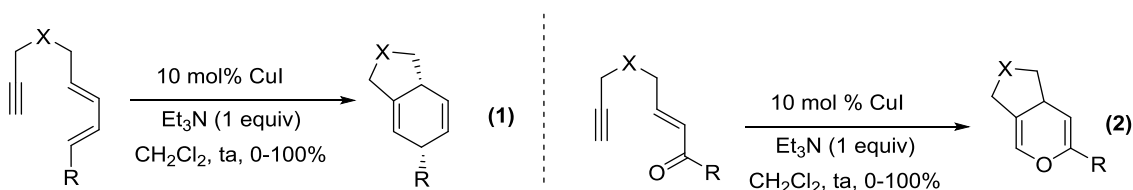
Esquema 29



II.2.1.5 Reacciones de Diels-Alder intramoleculares catalizadas por cobre.

El Cu(I) ha demostrado también ser útil en la cicloadición formal [4+2] intramolecular de alquinos no activados, tanto en procesos tipo carbo Diels-Alder como en procesos tipo hetero Diels-Alder (Esquema 30).⁵³

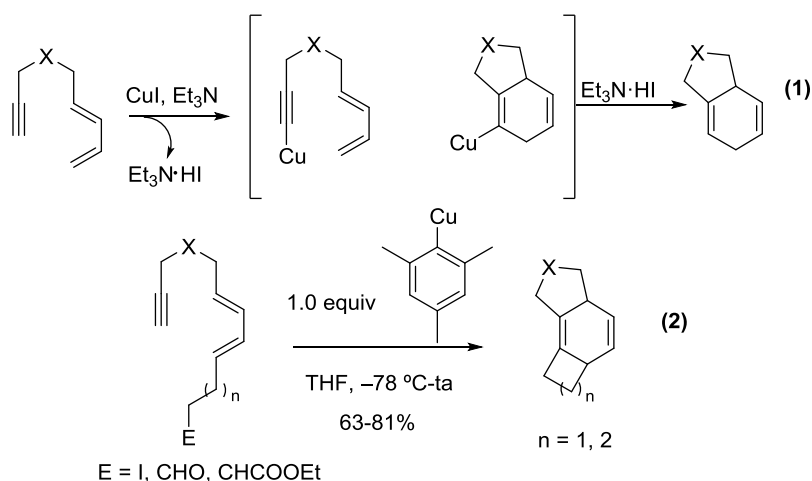
Esquema 30



El mecanismo de la catálisis por Cu(I) parece transcurrir con la formación inicial de un alquínilcobre, especie que evoluciona mediante una cicloadición [4+2] generando el correspondiente vinilcobre, que en presencia de una fuente de protones como es la sal de amonio ($\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HI}$) generada tras la formación del acetiluro, es protonado liberando el cicloaducto [Esquema 31, eq. (1)]. Sin embargo, en los casos en que en la molécula existe algún electrófilo capaz de capturar el vinilcobre puede producirse una segunda ciclación intramolecular y llegar con ello a sistemas tricíclicos más complejos [Esquema 31, eq. (2)]. Para que ocurra esta segunda ciclación en cascada, es necesario utilizar mesitil cobre estequiométrico como fuente de Cu(I). La razón de esto es que una vez formado el alquínil cobre en la primera etapa del proceso, se genera mesitileno, que no es suficientemente ácido como para protonar el vinil cobre generado tras la etapa de cicloadición, permitiendo así que sea el electrófilo presente en la molécula el que capture dicho vinil cobre intramolecularmente. La formación de mesitileno impide que se regenere el catalizador, haciendo con esto necesario el empleo de cantidad estequiométrica del mismo.

⁵³ Fürstner, A.; Stimson, C. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 8845-8849.

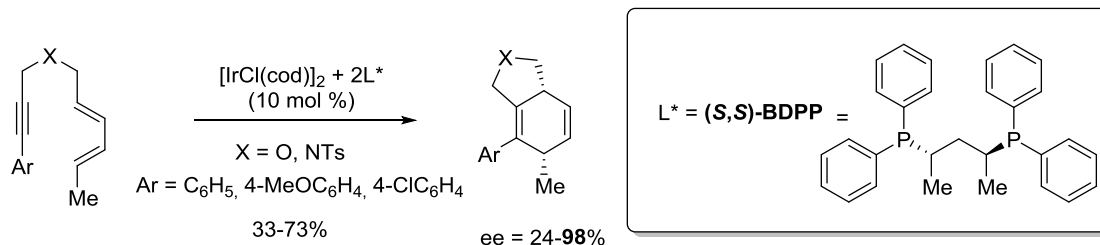
Esquema 31



II.2.1.6 Reacciones de Diels-Alder intramoleculares catalizadas por iridio.

El último tipo de catalizadores a los que haremos referencia en este capítulo y que han sido empleados en cicloadiciones [4+2] intramoleculares de dieninos, son los catalizadores de Ir(I). De forma general se podría decir que de todos los catalizadores mencionados en este capítulo, los de Ir(I) son quizá los que han demostrado menor generalidad en cuanto al tipo de sustratos compatibles. El primer caso descrito se debe a Shibata y col. que utilizaron complejos de Ir(I) quirales preparados in situ a partir de [IrCl(cod)]₂ y una difosfina enantioméricamente pura (Esquema 32).⁵⁶ El estudio se limita a un tipo concreto de dieninos, consiguiéndose enantioselectividades elevadas, pero sin demostrarse la generalidad del proceso.

Esquema 32

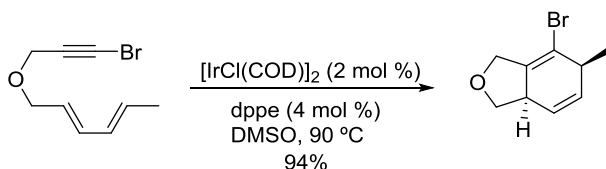


En un trabajo más reciente, los catalizadores de Ir(I) han mostrado ser eficientes en promover la cicloadición [4+2] intramolecular de haluros de alquinilo, en este caso en versión racémica (Esquema 33).⁵⁷ Aunque de nuevo se trata de una metodología limitada a haluros de alquinilo, en ciertas ocasiones el acceso a los cicloaductos con un haluro de vinilo presente en la molécula, podría tener interés de cara a posteriores funcionalizaciones.

⁵⁶ Shibata, T.; Takasaku, K.; Takesue, Y.; Hirata, N.; Takagi, K. *Synlett* **2002**, 1681-1682.

⁵⁷ Tigchelaar, A.; Tam, W. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, 8, 1765-1770.

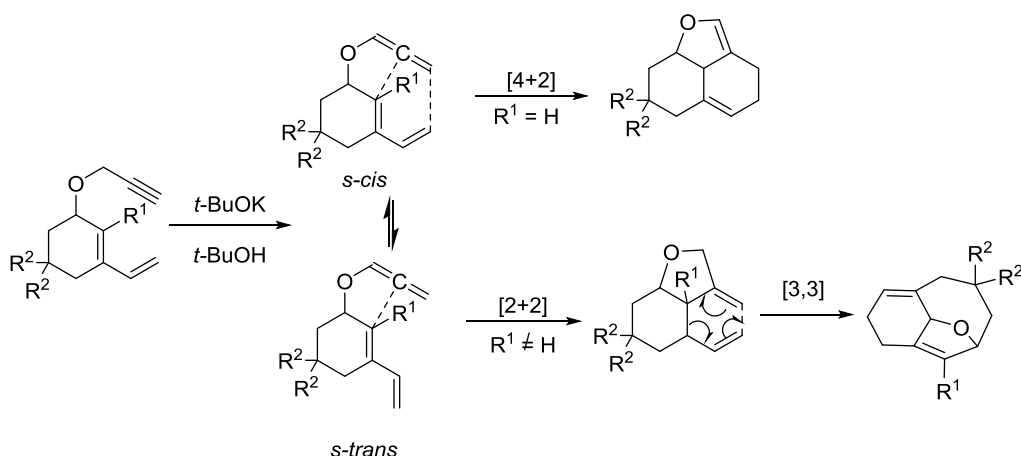
Esquema 33



II.2.2 Uso de alenos como dienófilos.

Otro tipo de dienófilos ricos en electrones que participan en reacciones de cicloadición de Diels-Alder y que han demostrado ser herramientas sintéticas extraordinariamente útiles, debido a la inusual reactividad y al alto grado de control estereoquímico, son los alenos.⁵⁸ En concreto, con referencia a su uso en la cicloadición [4+2] intramolecular, los alenos fueron inicialmente estudiados como dienófilos en condiciones térmicas. Estos estudios permitieron determinar que las condiciones térmicas planteaban problemas de reproducibilidad debido a una competencia entre la cicloadición [2+2] y la [4+2].⁵⁹ Esta competencia, al menos para los sustratos evaluados, parecía explicarse por diferencias conformacionales en los estados de transición, lo cual estaba determinado por el efecto de la sustitución de los sustratos.⁶⁰ Concretamente, los sustratos que no tenían un sustituyente en el carbono C-2 del dieno, experimentaban predominantemente una cicloadición [4+2] de forma selectiva, mientras que los sustratos con la posición C-2 sustituida daban lugar de forma exclusiva a una cicloadición [2+2] que de forma espontánea daba lugar a una transposición sigmatrópica [3,3] (Esquema 34).

Esquema 34



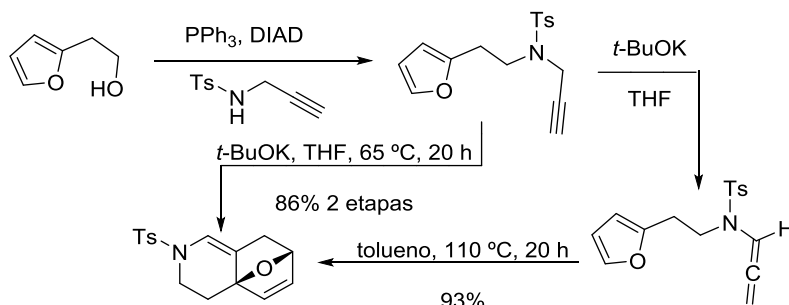
⁵⁸ Para una revisión de la química de los alenos, ver: Krause, N.; Hashmi, A. S. K. *Modern Allene Chemistry*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co., Weinheim, **2004**, vol. 1 and 2. Para una revisión del empleo de alenos en cicloadiciones, ver: Kobayashi, S.; Jørgensen, K. A. *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, New York, **2002**.

⁵⁹ Yoshida, M.; Hiromatsu, M.; Kanematsu, K. *Heterocycles* **1986**, 24, 881-884.

⁶⁰ Hayawaka, K.; Aso, K.; Shiro, M.; Kanematsu, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 5312-5320.

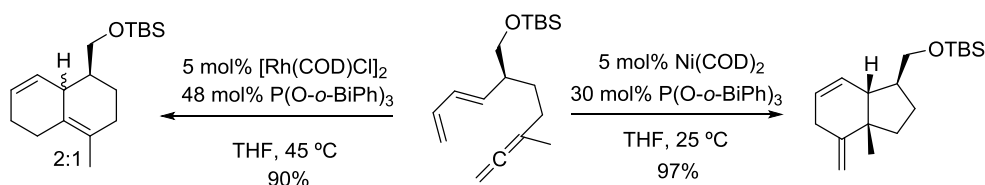
Para el caso de alenamidas, Hsung y col. han desarrollado recientemente una metodología tándem que permite llevar a cabo la cicloadición intramolecular [4+2] en condiciones térmicas. Las alenamidas de partida se generan *in situ* por isomerización en medio básico de las correspondientes amidas propargílicas.⁶¹ Esta metodología permite el acceso de forma directa a heterociclos nitrogenados de estructura compleja (Esquema 35).

Esquema 35



La escasa reproducibilidad antes mencionada en el uso de condiciones térmicas para la cicloadición [4+2] intramolecular cuando se emplean alenos como dienófilos, ha motivado el estudio de la catálisis por metales de transición para este tipo de sistemas.⁶² En este sentido, el primer ejemplo fue publicado por Wender y col.⁶³ En relación con sus trabajos anteriores llevados a cabo con alquinos,³⁴ sometieron un sistema dieno-aleno a las condiciones de catálisis por $\text{Ni}(\text{COD})_2$ modificado con $\text{P}(\text{O}-o\text{-BiPh})_3$ y encontraron una adición quimioespecífica del dieno al doble enlace terminal del aleno. Sin embargo cuando empleaban como sistema catalítico el generado a partir de $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ y $\text{P}(\text{O}-o\text{-BiPh})_3$, encontraban que se invertía completamente la quimioselectividad del proceso, generando solo el producto resultante de la cicloadición sobre el doble enlace interno del sistema π del aleno (Esquema 36).

Esquema 36



⁶¹ Loshe, A.; Hsung, R. P. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3430-3433.

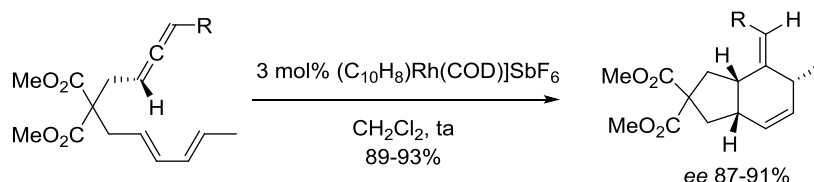
⁶² Para una revisión sobre cicloadiciones [4+2] catalizadas de alenos, ver: López, F.; Mascareñas, J. L. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2904-2915.

⁶³ Wender, P. A.; Jenkins, T. E.; Suzuki, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1843-1844. Para un trabajo posterior íntimamente relacionado, ver: Wender, P. A.; Croatt, M. P.; Deschamps, N. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2459-2462.

³⁴ (a) Wender, P. A.; Jenkins, T. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6432-6434. (b) Para ejemplos con inaminas véase: Witulski, B.; Lumtscher, J.; Bergsträßer, U. *Synlett* **2003**, 708-710.

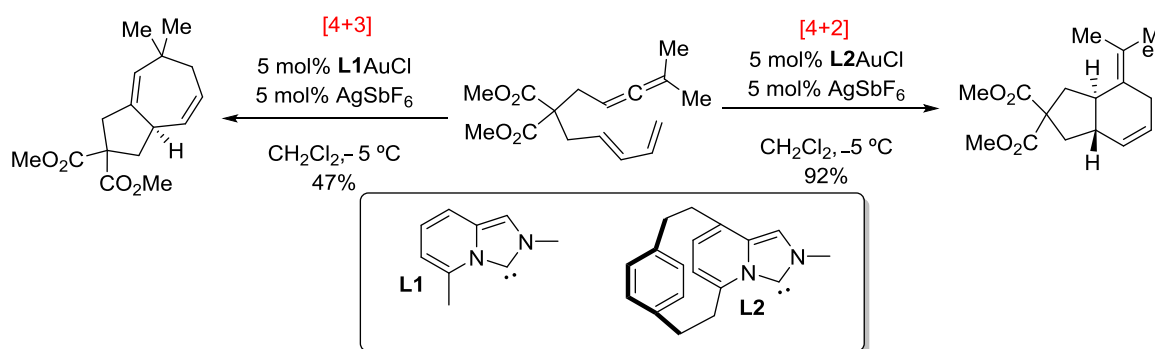
Trost y col. utilizaron catalizadores de rodio en la cicloadición [4+2] intramolecular entre dienos y alenos ópticamente puros sustituidos en posición terminal.⁶⁴ El empleo del catalizador de rodio catiónico, $[(C_{10}H_8)Rh(COD)]SbF_6$, permitió llevar a cabo la reacción con elevados rendimientos, completa diastereoselectividad y lo que es más interesante, una total transferencia de quiralidad a los cicloaductos finales (Esquema 37). La cicloadición, al igual que en los estudios previos de Wender cuando se empleaban catalizadores de rodio, tenía lugar con el doble enlace interno del aleno generando un biciclo 6/5.

Esquema 37



Más recientemente tanto Toste y col.⁶⁵ como Mascareñas y col.⁶⁶ de forma prácticamente simultánea, han publicado estudios de cicloadición [4+2] intramolecular entre dienos y alenos catalizada por Au(I). Según estos estudios existe una competencia entre la cicloadición [4+3] y la [4+2] para este tipo de sistemas cuando se emplean sales de Au(I) como catalizadores. Modulando las características electrónicas de los ligandos unidos al Au(I) es posible controlar la selectividad del proceso hacia uno u otro tipo de reactividad.⁶⁷ El empleo de ligandos π -aceptores favorece la ruta de formación de los cicloaductos [4+2] (Esquema 38). En todos los casos el aleno ha de estar doblemente sustituido en la posición terminal. También ha sido desarrollada la versión enantioselectiva de este proceso mediante el empleo de ligandos π -aceptores ópticamente puros.⁶⁸

Esquema 38



⁶⁴ Trost, B. M.; Fandrick, D. R.; Dinh, D. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 14186-14187.

⁶⁵ (a) Mauleón, P.; Zeldin, R. M.; Gonzalez, A. Z.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 6348-6349.
 (b) Benitez, D.; Tkatchouk, E.; Gonzalez, A. Z.; Goddard III, W. A.; Toste, F. D. *Org. Lett.* **2009**, 11, 4798-4801.

⁶⁶ Alonso, I.; Trillo, B.; López, F.; Montserrat, S.; Ujaque, G.; Castedo, L.; Lledós, A.; Mascareñas, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 13020-13030.

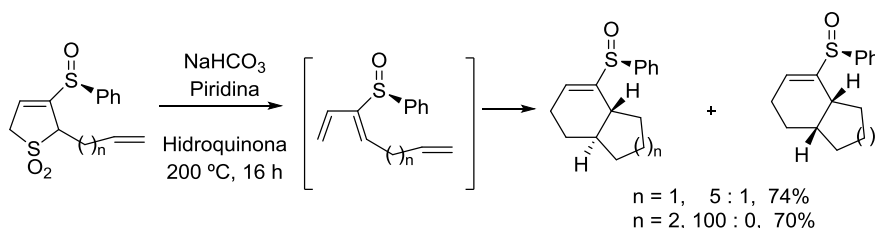
⁶⁷ Alcarazo, M.; Stork, T.; Anoop, A.; Thiel, W.; Fürstner, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, 49, 2542-2546.

⁶⁸ Gonzalez, A. Z.; Toste, F. D. *Org. Lett.* **2010**, 12, 200-203.

II.2.3 Participación de átomos de azufre quirales en la cicloadición de Diels-Alder intramolecular.

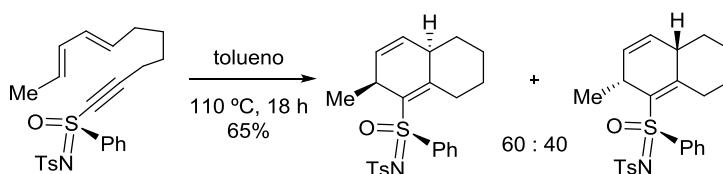
En relación con la participación de 2-sulfinil dienos en reacciones Diels-Alder intramoleculares, los antecedentes bibliográficos son prácticamente inexistentes.⁶⁹ Hasta la fecha existe un único trabajo publicado por Chou y col. en el que el sistema triénico se genera *in situ* por calefacción de sulfinil-3-sulfolenos (Esquema 39).⁷⁰ En los dos ejemplos descritos el control diastereofacial del grupo sulfinilo es muy bueno pero la selectividad *endo/exo* depende de la longitud de la cadena puente.

Esquema 39



En el contexto de la utilización de átomos de azufre quirales en procesos de Diels-Alder intramolecular Craig y col. llevaron a cabo un estudio de reactividad de dieninos con una sulfoximina unida al extremo terminal del alquino (Esquema 40).⁷¹ Estos sistemas resultaron ser más reactivos que las correspondientes sulfonas,⁷² aunque se encontró una selectividad π -facial baja.

Esquema 40



⁶⁹ Para ejemplos de utilización de α cetovinil sulfóxidos en procesos de hetero Diels-Alder intramolecular véase: (a) Hiroi, K.; Umemura, M.; Fujisawa, A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 7161-7164. (b) Hiroi, K.; Umemura, M.; Fujisawa, A. *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, 41, 666-671. (c) Hiroi, K.; Umemura, M.; Fujisawa, A. *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, 45, 759-764.

⁷⁰ Chou, S.-S. P.; Liang, P.-W. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 4865-4870.

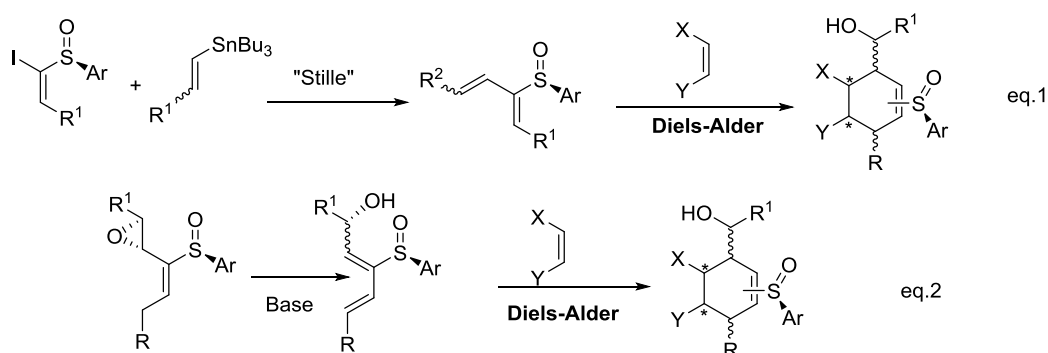
⁷¹ (a) Craig, D.; Guerrero de la Rosa, V. *Synlett* **2001**, 761-764. Para estudios anteriores con trienos véase: (b) Craig, D.; Geach, N. J.; Pearson, C. J.; Slawin, A. M. Z.; White, A. J. P.; Williams, D. J., *Tetrahedron* **1995**, 51, 6071-6098.

⁷² (a) Clasby, M. C.; Craig, D.; Marsh, A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 1444-1446. (b) Clasby, M. C.; Craig, D.; Jaxa-Chamiec, A. A.; Lai, J. Y. Q.; Marsh, A.; Slawin, A. M. Z.; White, A. J. P.; Williams, D. J. *Tetrahedron* **1996**, 52, 4769-4801.

II.3 ANTECEDENTES DEL GRUPO.

En trabajos previos llevados a cabo en nuestro grupo de investigación se exploró la reactividad Diels-Alder de sulfinil dienos, inicialmente en su versión intermolecular,^{17c} y más adelante en la versión intramolecular.^{17b} Los resultados más relevantes de la reactividad de sulfinil dienos en reacciones de Diels-Alder intermolecular, se expondrán en el capítulo 5 de esta tesis doctoral. A modo de breve resumen aquí mencionaremos tan sólo que se estudió la reactividad de dos tipos de sulfinil dienos. Por un lado aquellos que se obtenían mediante acoplamiento de Stille de yodo vinil sulfóxidos y vinil estannanos [Esquema 41, eq (1)] y por otro lado aquellos que se obtenían por apertura en medio básico de los epoxi vinil sulfóxidos enantiopuros [Esquema 41, eq (2)]. Para ambos tipos de dienos se estudió la reacción de Diels-Alder intermolecular con diferentes dienófilos tanto cíclicos como acíclicos y cambiando la sustitución en el dieno, la sustitución en el sulfóxido y la estereoquímica de los dobles enlaces del dieno. El extenso estudio llevado a cabo permitió determinar inequívocamente que el curso estereoquímico de la cicloadición estaba totalmente controlado por el grupo sulfinilo.

Esquema 41



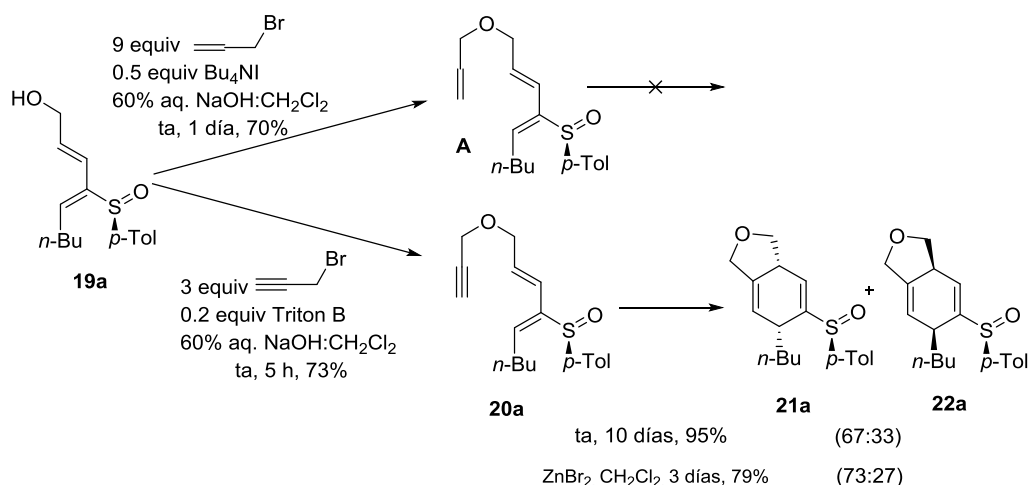
Dado que el presente capítulo se centra fundamentalmente en la ampliación del estudio de la reactividad de sulfinil dienos en reacciones de Diels-Alder intramoleculares, en esta sección de antecedentes nos centraremos específicamente en los resultados más relevantes obtenidos previamente por nuestro grupo en este sentido. Los primeros estudios, se llevaron a cabo empleando el dieno **19a**⁷³ como sustrato modelo. Se prepararon los derivados **A** y **20a** por tratamiento del dienol con bromuro de alilo y bromuro de propargilo respectivamente, en condiciones de transferencia de fase (Esquema 42).

¹⁷ (c) Fernández de la Pradilla, R.; Montero, C.; Tortosa, M.; Viso, A. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 5136-5145.

¹⁷ (b) Fernández de la Pradilla, R.; Baile, R.; Tortosa, M. *Chem. Commun.* **2003**, 2476-2477.

⁷³ Se mantiene la numeración para los productos sintetizados y utilizados posteriormente en esta memoria.

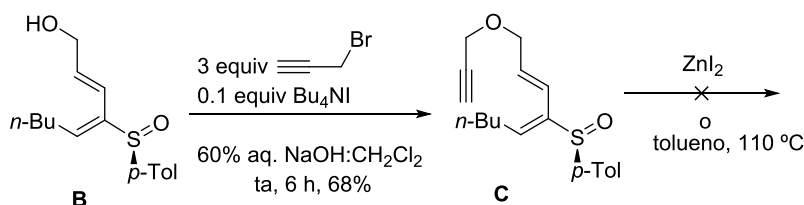
Esquema 42



Mientras que para el caso del alquénil dieno la reacción no tuvo lugar, en la purificación cromatográfica de **20a** ya se detectó un 11% de cicloaductos lo cual fue un resultado sorprendente, ya que no se esperaba que la reacción ocurriese en condiciones tan suaves, teniendo en cuenta las requeridas para sistemas análogos sin el grupo sulfinilo.⁷⁴ En cuanto a la selectividad, la reacción procedía con selectividad moderada en condiciones térmicas. Se observó, que el empleo de ZnBr_2 permitía una ligera mejora de la reactividad y la selectividad del proceso al menos para este sustrato **19a**.

Una vez determinada así la viabilidad de la cicloadición, se decidió evaluar la posibilidad de modificar la geometría del vinil sulfóxido en el dieno de partida, pero ni en condiciones térmicas ni catalizadas se observó formación de cicloaductos (Esquema 43). Esto llevaba a pensar que los dienos *E*, *Z* no eran en principio los candidatos óptimos para este tipo de metodología; algo en cierto modo esperable en base a la baja reactividad de estos sistemas en cicloadiciones [4+2] intramoleculares térmicas, ya descrita por otros autores.⁴⁰

Esquema 43



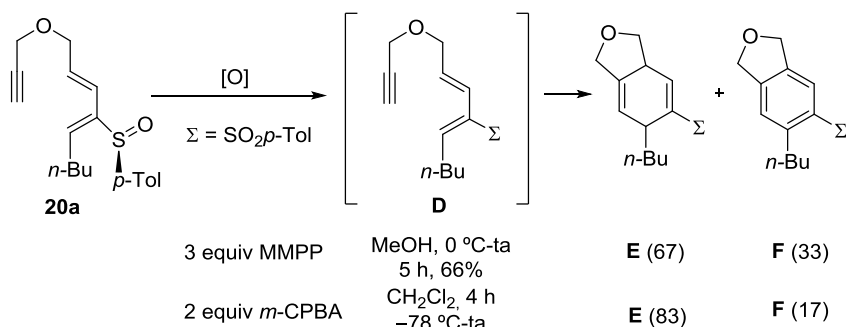
De cara a evaluar el efecto del aumento del carácter electroattractor del grupo unido al dieno, se comparó la reactividad de los sulfinil dieninos con los sulfonil dieninos análogos. Para ello se llevó a cabo la oxidación del dienil sulfóxido una vez propargilado (Esquema 44). La reactividad de los sulfonil dieninos resultó mayor y en la mayoría de los casos no pudo aislarse

⁷⁴ Véase las condiciones térmicas en los estudios de Wender (Esquema 15).

⁴⁰ Shen, K.; Livinghouse, T. *Synlett* **2010**, 247-249.

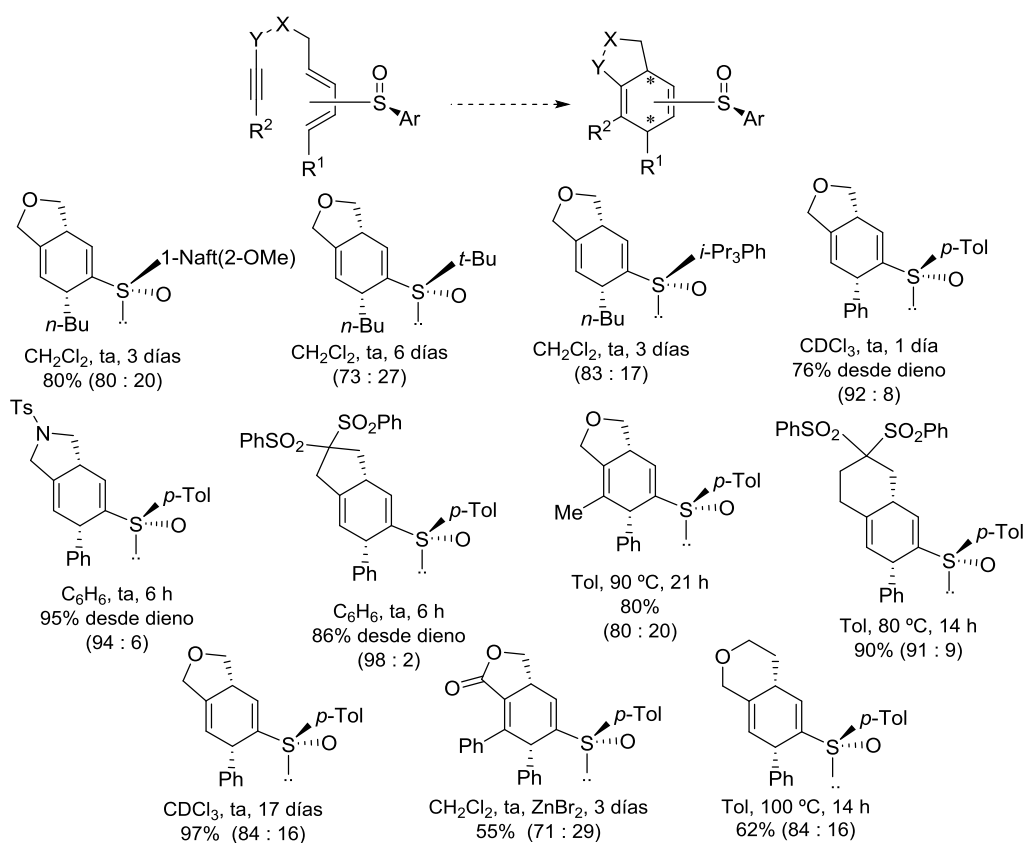
la dienil sulfona propargilada. El experimento permitió determinar que a mayor carácter electroattractor del sustituyente en el dieno, mayor reactividad del sistema, lo cual sugería que la reacción de Diels-Alder transcurría en condiciones de demanda electrónica inversa.

Esquema 44



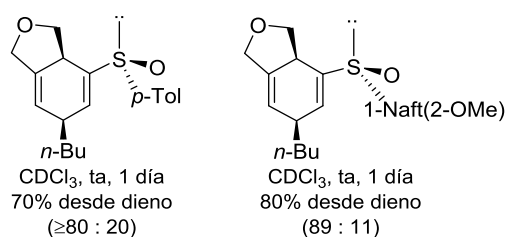
A continuación, se llevó a cabo un estudio a fondo de la reacción modificando la naturaleza de los restos R^1 y R^2 , los átomos y la longitud de la cadena puente, así como los sustituyentes unidos al azufre. Los resultados más relevantes se encuentran recogidos en el Esquema 45.

Esquema 45



El estudio de generalidad se extendió también al uso de alquínil dieninos regioisoméricos con resultados satisfactorios (Esquema 46) observándose un notable aumento de reactividad y selectividad con respecto a los dieninos anteriormente estudiados.

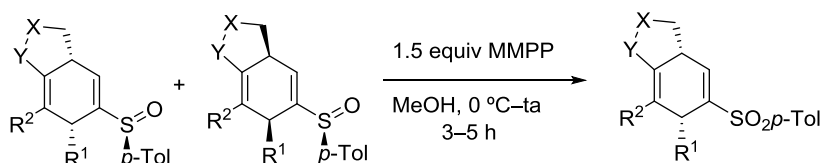
Esquema 46



Como conclusiones preliminares del estudio de generalidad del proceso, cabría destacar que la metodología resultaba compatible con multitud de sustratos, permitiendo la construcción de un amplio número de carbo- y heterociclos, nitrogenados y oxigenados, 5/6 y 6/6 en condiciones muy suaves, con buenos rendimientos y diastereoselectividades elevadas. Otra observación interesante, era que de forma general los sistemas con mayor conjugación en el dieno (dienos sustituidos en posición terminal con un grupo fenilo), resultaban más reactivos y daban lugar a mayores selectividades.

En cuanto a la diastereoselectividad del proceso, para confirmar las relaciones diastereoméricas establecidas, se llevó a cabo la oxidación del sulfóxido a sulfona de varias mezclas de cicloaductos (Esquema 47). La obtención en todos los casos de una única sulfona como mezcla escalémica, demostró que las parejas de productos procedían de la aproximación del alquino por cada una de las dos caras diastereotópicas del dieno.

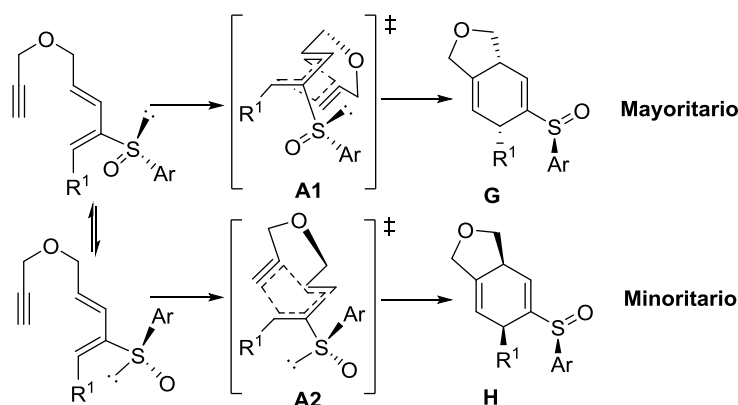
Esquema 47



Con todos estos resultados y teniendo en cuenta las características electrónicas del dieno y dienófilo implicados, se asumió que el proceso, al menos para dieninos no activados, era compatible con una cicloadición Diels-Alder de demanda electrónica inversa regida por la interacción entre el LUMO del dieno y el HOMO del dienófilo.

Los resultados estereoquímicos obtenidos se racionalizaron considerando la participación de los estados de transición diastereoméricos **A1** y **A2** para los que se propuso una conformación en torno al enlace C-S, *S-cis* C=C/S=O y *S-cis* C=C/S-: respectivamente, ya que ambos minimizarían la interacción estérica desfavorable entre los restos R^1 y el grupo Ar del sulfóxido. Para cada una de estas conformaciones el alquino, rico en electrones, se aproximaría *anti* a la cara del dieno de mayor densidad electrónica: cara β para **A2**, *anti* al oxígeno sulfinílico y cara α para **A1**, *anti* al par de electrones (Figura 1).

Figura 1



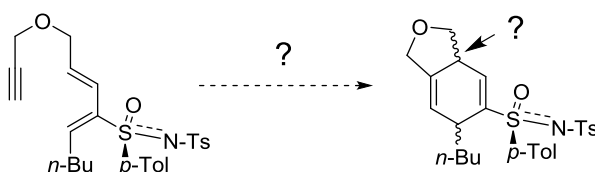
II.4 OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO.

Continuando con el estudio previo llevado a cabo en el grupo de investigación, nos propusimos como objetivos de este trabajo:

1) Optimización de los tiempos de reacción y de la diastereoselectividad del proceso mediante la modificación de los sustratos de partida o de las condiciones de reacción. Mientras que la metodología desarrollada permitía llevar a cabo la cicloadición en condiciones térmicas bastante suaves y con selectividades en la mayoría de los casos de buenas a muy buenas, la cinética resultaba bastante lenta, requiriéndose generalmente largos tiempos de reacción del orden de varios días. Para solventar esta limitación se plantearon dos posibilidades:

- Modificar los sustratos de partida, cambiando el grupo sulfóxido por un grupo sulfoximina (Figura 2). En base a los experimentos previos llevados a cabo con sulfonas, donde los tiempos de reacción se redujeron de forma notable (ver Esquema 44), se pensó que el empleo de sulfoximas en lugar de sulfóxidos, podría ayudar a aumentar la reactividad de los sistemas debido a su mayor carácter electroattractor. Por otro lado, el empleo de sulfoximas en principio podría permitir, mantener la diastereoselectividad del proceso al ser un grupo inductor de quiralidad.

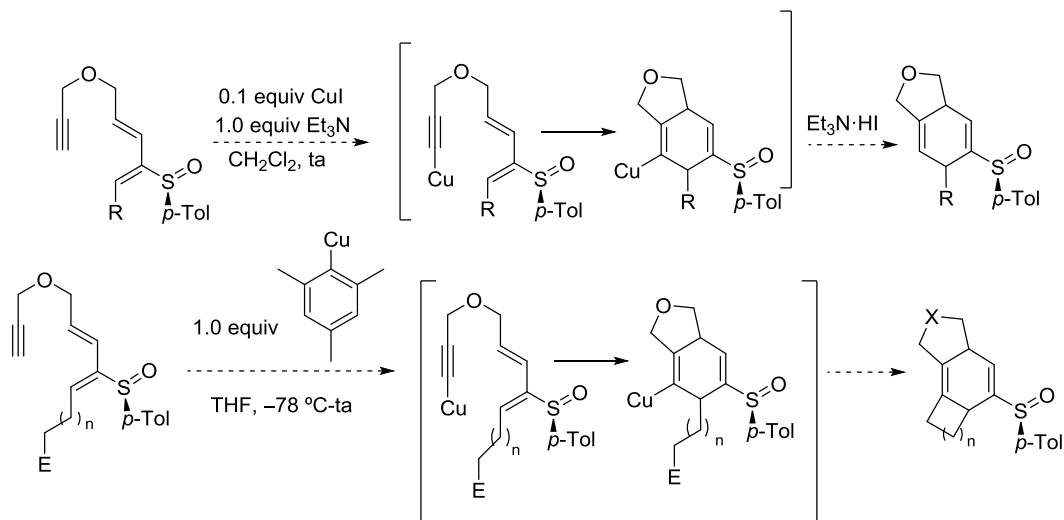
Figura 2



- Modificar las condiciones de reacción y el mecanismo de la misma, mediante el empleo de sales de Cu(I) como catalizadores (Esquema 48). Los buenos resultados obtenidos por Fürstner y col, para la síntesis de sistemas análogos racémicos nos hacían pensar en una posible disminución del tiempo de reacción de nuestra cicloadición. Adicionalmente, si las

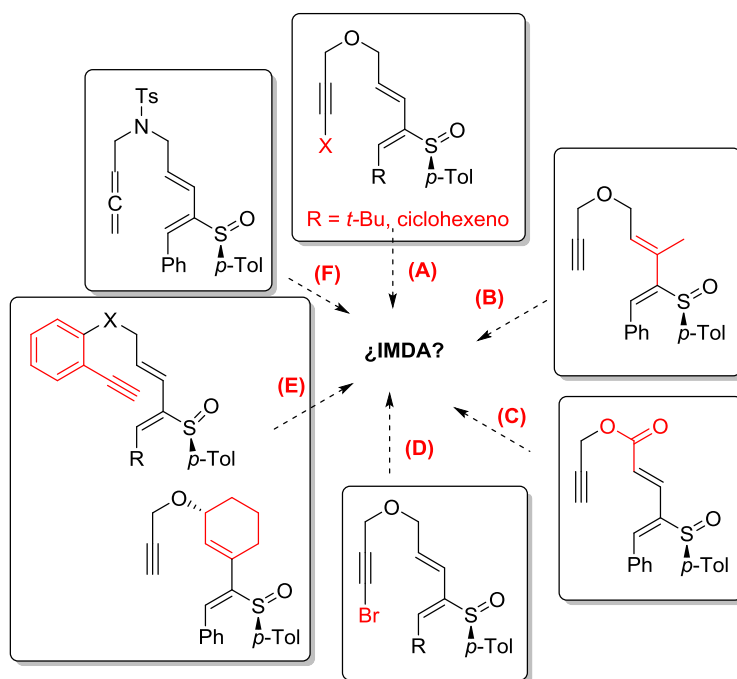
condiciones resultaban compatibles con nuestros sustratos, podríamos desarrollar la primera variante diastereoselectiva de la cicloadición catalizada por Cu(I) descrita por Fürstner. Si la catálisis por Cu(I) resultaba efectiva, se intentaría llevar a cabo una extensión de la metodología a sistemas con un electrófilo presente en la molécula que fuera capaz de capturar el vinil cobre intermedio generado tras la reacción de cicloadición para dar lugar a sistemas tricíclicos mediante un proceso de cicloadición/alquilación en cascada.

Esquema 48



2) Ampliar el estudio de generalidad del proceso, desarrollando una serie de ejemplos que pudiesen resultar complementarios de los ya evaluados previamente (Figura 3).

Figura 3



- **(A)** Modificación del sustituyente terminal del dieno. Concretamente, en primer lugar se pretendía evaluar el efecto del aumento del volumen estérico en el entorno del dieno mediante la introducción de un sustituyente voluminoso, como *t*-Bu, en la posición terminal del mismo. En todos los casos evaluados previamente en el grupo, el sustituyente terminal del dieno había sido bien un grupo fenilo o un grupo *n*-Bu. Ambos tipos de sustituyentes resultaron viables, aunque el sustituyente fenilo parecía mejorar la reactividad y la selectividad del proceso. El planteamiento ahora era evaluar, no solo el efecto del cambio de un sustituyente aromático por uno alquílico, es decir de la conjugación, sino determinar si el volumen estérico tenía también algún efecto notable. Por otro lado interesaba evaluar el efecto que sobre la reactividad y la selectividad pudiese ejercer la conjugación con el dieno de un grupo no aromático, como un grupo ciclohexenilo.
- **(B)** Posibilidad de llevar a cabo la reacción con dienos más sustituidos. Evaluar la posibilidad de aumentar el grado de sustitución del dieno resultaba relevante en cuanto a poder acceder a cicloaductos altamente funcionalizados de una forma directa.
- **(C)** Compatibilidad de la metodología con sistemas donde dieno y dienófilo se encuentran conectados por un éster, de tal forma que el carbonilo se encuentra directamente unido al dieno. Generalmente, este tipo de sistemas plantean problemas de baja o nula reactividad debido a la dificultad del sistema para adoptar la conformación cisoide necesaria para que se dé la interacción entre dieno y dienófilo.⁷⁵ Nuestro objetivo era determinar si gracias al aumento notable de la reactividad producida por el grupo sulfóxido, éramos capaces de superar esta barrera conformacional y llevar a cabo la cicloadición en ausencia de metales de transición.
- **(D)** Compatibilidad de la metodología con haluros de alquínilo. Este tipo de sustratos resultaban interesantes de cara a posibles futuras funcionalizaciones de los cicloaductos. Hasta la fecha sólo existen dos ejemplos descritos de cicloadición [4+2] formal catalizados por metales de transición en los que se utilicen bromo alquínos como dienófilos. Ambos ejemplos, uno catalizado por Rh⁴² y otro catalizado por Ir,⁵⁷ utilizan ligandos no quirales y conducen por lo tanto a cicloaductos racémicos. Si nuestra metodología resultaba compatible y no requería de elevadas temperaturas, sería la primera versión asimétrica de una Diels-Alder intramolecular en condiciones térmicas suaves con haluros de alquínilo como dienófilos.
- **(E)** Estudio de reactividad de sistemas más complejos que permitiesen generar sistemas tricíclicos de forma directa, mediante la modificación tanto la estructura del dieno como la del dienófilo.

⁷⁵ (a) Cain, D.; Pawar, D. M.; Stewart, M.; Billings, H., Jr.; Noe, E. A. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 6092-6095.
 (b) **Para una revisión sobre la conformación y el efecto estereoelectrónico de los ésteres, ver:** Deslongchamps, P. en *Stereoelectronic Effects in Organic Chemistry*, Pergamon Press: Oxford, **1983**, 54-100.

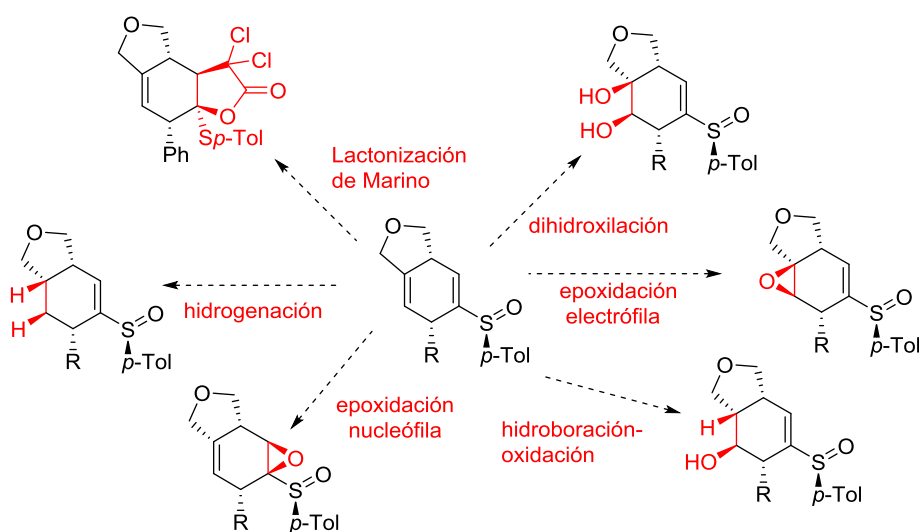
⁴² Yoo, W.; Allen, A.; Villeneuve, K.; Tam, W. *Org. Lett.* **2005**, 7, 5853-5856.

⁵⁷ Tigchelaar, A.; Tam, W. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, 8, 1765-1770.

- **(F)** Empleo de alenos no activados como dienófilos. Dado el escaso número de ejemplos en relación al uso de alenos no activados en cicloadiciones [4+2] intramoleculares, en especial en condiciones térmicas, resultaba interesante determinar la compatibilidad de nuestra metodología con estos sustratos y determinar la regioselectividad de la cicloadición.

3) Llevar a cabo estudios de reactividad general de los cicloaductos con el fin de determinar su versatilidad sintética y las posibilidades de funcionalización de los mismos (Esquema 49). Sobre todo resultaba interesante la posibilidad de llevar a cabo reacciones sencillas sobre los cicloaductos de forma estereoselectiva, para generar nuevos centros quirales en la molécula inducidos por la estructura del sustrato. En este contexto, el uso de sulfinil dienos ofrece una ventaja respecto a los métodos descritos, ya que la presencia del sulfóxido en los cicloaductos permite diferenciar electrónicamente los dos dobles enlaces, o incluso realizar otras transferencias de quiralidad.

Esquema 49

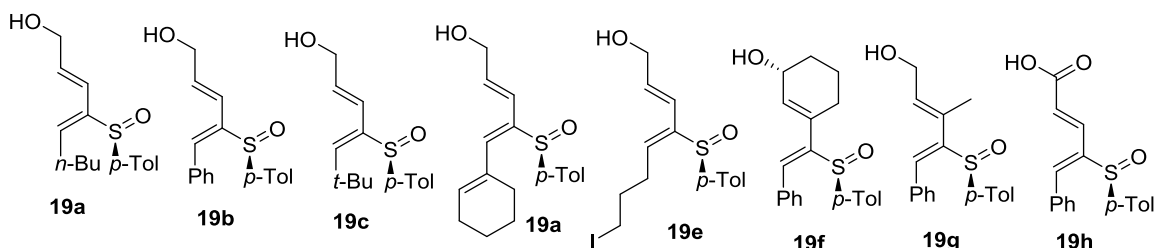


II.5 SÍNTESIS DE SUSTRATOS DE PARTIDA.

Se llevó a cabo la síntesis de los sulfinil dienos mostrados en la Figura 4 como sustratos de partida. Todos los dienos fueron preparados utilizando la metodología desarrollada por nuestro grupo en colaboración con *Paley*, basada en el acoplamiento de Stille entre yodo vinil sulfóxidos y vinil estannanos.²⁰

²⁰ (a) Paley, R. S.; Weers, H. L.; Fernández, P.; Fernández de la Pradilla, R.; Castro, S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 21, 3605-3608. (b) Paley, R. S.; de Dios, A.; Estroff, L. A.; Lafontaine, J. A.; Montero, C.; McCulley, D. J.; Rubio, M. B.; Ventura, M. P.; Weers, H. L.; Fernández de la Pradilla, R.; Castro, S.; Dorado, R.; Morente, M. J. *Org. Chem.* **1997**, 62, 6326-6343.

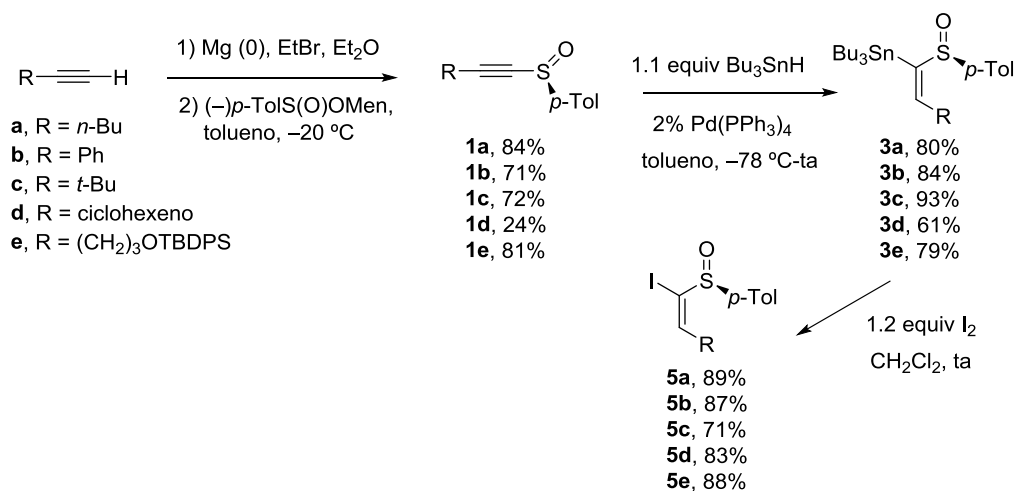
Figura 4



II.5.1 Síntesis de yodo vinil sulfóxidos.

Los yodo vinil sulfóxidos **5a-5e**, fueron preparados a partir de los alquinos correspondientes mediante la secuencia mostrada en el Esquema 50. Los alquinil sulfóxidos **1a-1e** se prepararon a partir de los alquinos por formación del reactivo de Grignard correspondiente y adición sobre sulfinato de mentilo.⁷⁶ A continuación, la hidroestannilación catalizada por paladio⁷⁷ dio lugar a los vinil estannanos **3a-3e**, cuyo tratamiento posterior con yodo condujo a los yodo alquenos **5a-5e** con buenos rendimientos.

Esquema 50

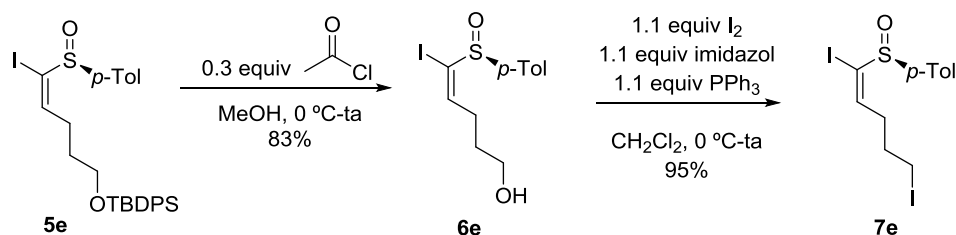


El yodo vinil sulfóxido **7e** se sintetizó a partir del alcohol protegido **5e** mediante desililación en medio ácido, empleando cloruro de acetilo en metanol seguida de transformación del grupo hidroxilo en yoduro (Esquema 51).

⁷⁶ Kosugi, H.; Kitaoka, M.; Tagami, K.; Takahashi, A.; Uda, H. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1078-1082.

⁷⁷ Zhang, H. X.; Guibé, F.; Balavoine, G. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1857-1867.

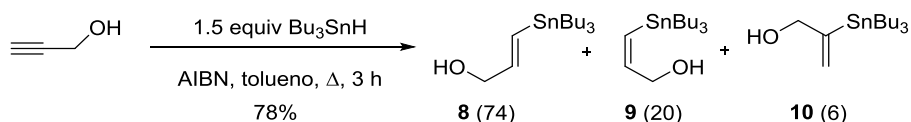
Esquema 51



II.5.2 Síntesis de vinil estannanos.

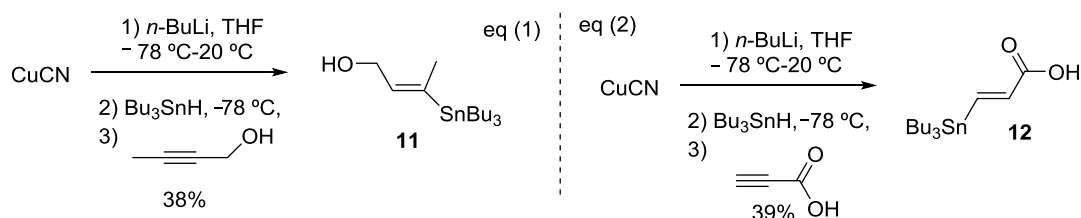
Dada la diferente naturaleza de los vinil estannanos necesarios para la síntesis de los sulfinil dienos **19a-19h** (ver Figura 4), en este caso cada compuesto fue preparado mediante una secuencia de síntesis diferente. De este modo, el estannano **8**⁷⁸ se preparó por calefacción del alcohol propargílico con Bu₃SnH y AIBN en tolueno (Esquema 52). Por cromatografía en columna de gel de sílice se aisló **8** puro y una mezcla inseparable de **9** y **10**.

Esquema 52



Por su parte, los vinil estannanos **11**⁷⁹ y **12**,⁸⁰ se prepararon por adición del estannil cuprato de litio sobre los correspondientes alquinos, bien 2-butin-1-ol en el caso de **11** [Esquema 53, eq (1)] o ácido propiónico en el caso de **12** [Esquema 53, eq (2)].

Esquema 53



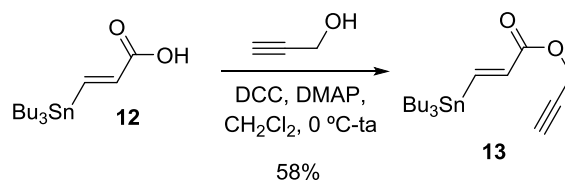
Para evitar problemas de compatibilidad del ácido carboxílico en la reacción de Stille, decidimos introducir el triple enlace del dienino en este punto. Para ello se procedió a la esterificación del ácido **12** con alcohol propargílico (Esquema 54).

⁷⁸ Jung, M. E.; Light, L. A. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 3851-3854.

⁷⁹ Lipshutz, B. H.; Clososki, G. C.; Chrisman, W.; Chung, D. W.; Ball, D. B.; Howell, J. *Org. Lett.* **2005**, 7, 4561-4564.

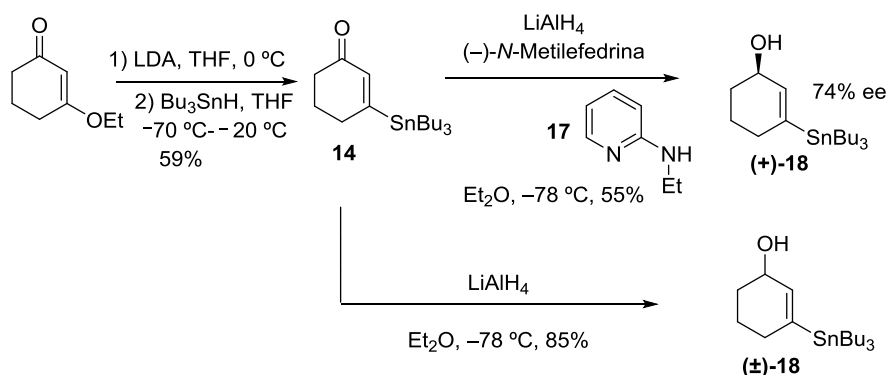
⁸⁰ Thibonnet, J.; Launay, V.; Abarbi, M.; Duchêne, A.; Parrain, J.-L. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4277-4280.

Esquema 54



Finalmente, el vinil estannano **18** se preparó tanto en su versión racémica (\pm)-**18** como enantioméricamente enriquecido (Esquema 55). En ambos casos se sintetizó el intermedio común **14**,⁸¹ mediante un proceso de adición-eliminación del estannil litio generado in situ sobre la 3-etoxi-ciclohexenona. La reducción con LiAlH_4 de la cetona condujo al estannano racémico (\pm)-**18**. Cuando la reducción se llevó a cabo con el hidruro quiral generado in situ a partir de LiAlH_4 , (–)-*N*-metilefedrina y 2-etilaminopiridina (**17**),⁸² se obtuvo el estannano **18** con un 74% de exceso enantiomérico.

Esquema 55



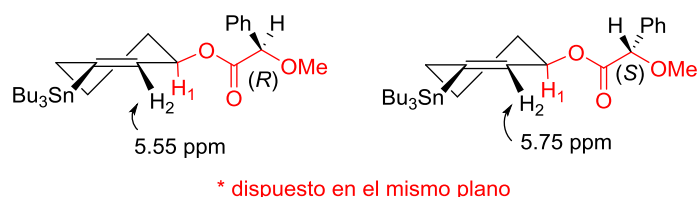
La determinación de la configuración absoluta de (+)-**18** se llevó a cabo mediante la formación de los acetatos de los ácidos (*S*) y (*R*)-2-metoxi-2-fenil acético (Figura 5). Estudios previos han demostrado que en el fragmento $\text{L2L1CHO-CO-CHPh-OMe}$ (indicado en rojo en la Figura 5), la conformación preferida es aquella donde los enlaces C-OMe , C=O y C1-H1 se disponen en el mismo plano.⁸³ En el (*R*)-2-metoxi-2-fenilacetato el protón H_2 aparece a campo más alto debido al efecto apantallante del grupo fenilo. Con esto pudo determinarse la configuración absoluta *R* para el carbono que soporta el grupo hidroxilo en (+)-**18** con un exceso enantiomérico de 74%.

⁸¹ Laborde, E.; Lesheski, L. E.; Kiely, J. S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 1837-1840.

⁸² Kawasaki, M.; Suzuki, Y.; Terashima, S. *Chem. Lett.* **1984**, 239-242.

⁸³ Latypov, S. K.; Seco, J. M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 8569-8577.

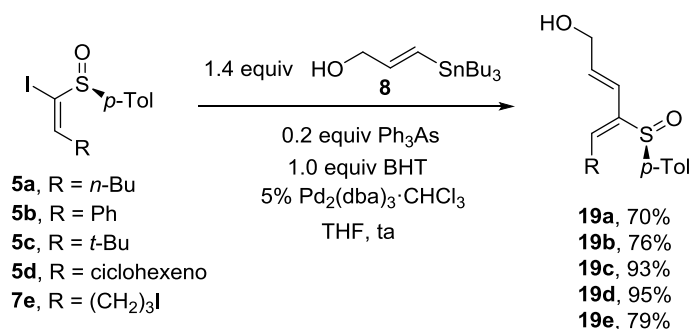
Figura 5



II.5.3 Síntesis de sulfinil dienos.

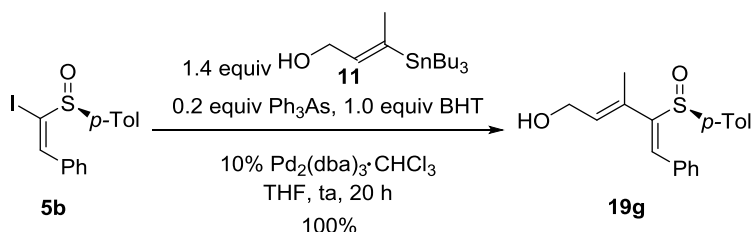
En general todos los sulfinil dienos se prepararon por acoplamiento de Stille de los yodo vinil sulfóxidos con los vinil estannanos. Los dienos **19a-19e** se sintetizaron por acoplamiento de Stille entre el estannano **8** y los yodo vinil sulfóxidos **5a-5d** y **7e** (Esquema 56) en todos los casos con buenos rendimientos.

Esquema 56



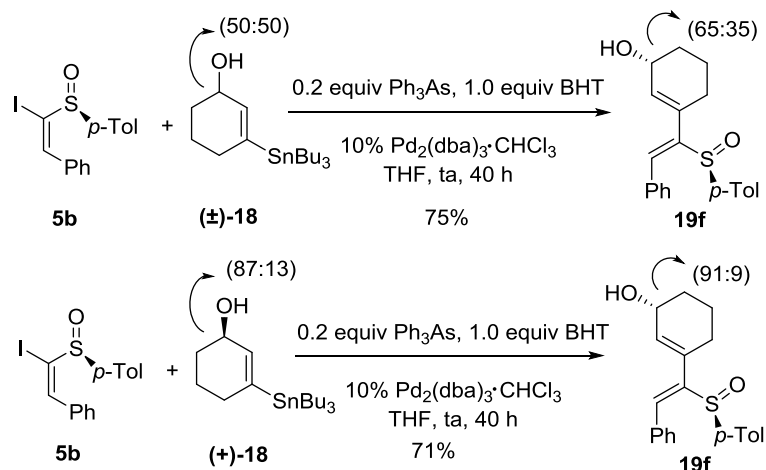
La síntesis del dieno **19g** se llevó a cabo por acoplamiento de Stille entre el estannano **11** y el yodo vinil sulfóxido **5b** (Esquema 57).

Esquema 57



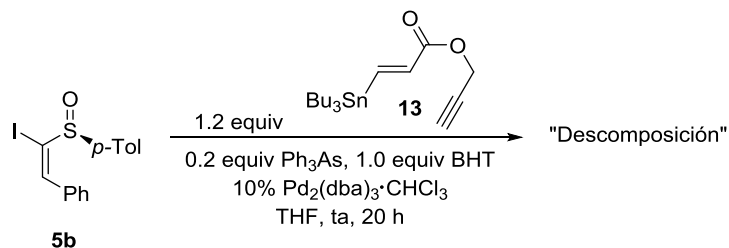
El dieno **19f** se sintetizó en su forma racémica y enantioméricamente enriquecida por acoplamiento de Stille entre los estannanos (**±**)-**18**, (+)-**18** respectivamente y el yodo vinil sulfóxido **5b** (Esquema 58). En este caso y dada la presencia de un centro quiral adicional en el estannano, se observa una resolución cinética parcial a favor del diastereómero (*R,S*_S), ya que partiendo de una mezcla de enantiómeros 87:13 se obtuvo el dieno **19f** con una relación diastereomérica 91:9. Este fenómeno también se observó cuando la reacción se llevó a cabo con el estannano racémico (**±**)-**18**.

Esquema 58



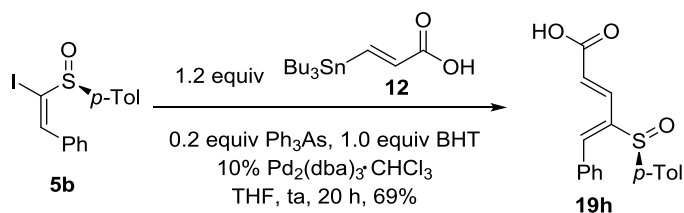
La síntesis del dieno **19h** se planteó inicialmente a partir del estannano **13**, nuevamente mediante el acoplamiento de Stille con **5b** (Esquema 59). Sin embargo la reacción de acoplamiento condujo a una mezcla compleja de productos de descomposición no identificados, posiblemente debido a la presencia del catalizador de paladio, que promueve caminos de reacción no deseados una vez formado el dienino.

Esquema 59



Por este motivo se decidió llevar a cabo la reacción de acoplamiento de Stille con el estannano **12**, a pesar de la presencia del grupo ácido y se encontró que la reacción condujo con buen rendimiento al dieno **19h** (Esquema 60).

Esquema 60



II.6 DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

Tal y como se detalló en el apartado de objetivos y plan de trabajo, los experimentos llevados a cabo para completar el estudio de reactividad Diels-Alder intramolecular de sulfinil dienios, se pueden encuadrar en tres apartados, siendo estos:

- Optimización de los tiempos de reacción y de la diastereoselectividad del proceso.
- Ampliación del estudio de la cicloadición Diels-Alder intramolecular de sulfinil dienios con ejemplos no estudiados previamente.
- Estudio de reactividad general de los cicloaductos.

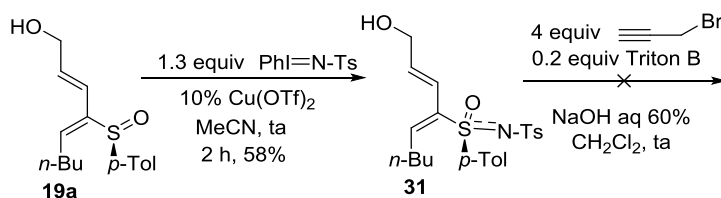
II.6.1 Optimización de los tiempos de reacción y de la diastereoselectividad del proceso.

Uno de los principales problemas que presentaba la metodología, o al menos para algunos de los casos, eran los elevados tiempos de reacción necesarios para que se complete la cicloadición. Esto nos llevó a pensar en dos posibles estrategias para tratar de minimizar los tiempos requeridos.

II.2.1.7 Cicloadición de sulfoximinoil dienios.

En base a la mayor reactividad observada para el caso de las dienil sulfonas con respecto a los sulfinil dienios, pensamos que las sulfoximas podrían ser candidatos interesantes, ya que podrían combinar la mayor reactividad, con la discriminación π -facial del azufre quiral, evitando con esto la pérdida de información estereoquímica.⁷¹ De esta manera, se intentó la síntesis de las sulfoximas derivadas de los dienios para posteriormente proceder a la propargilación de estos. La secuencia en este orden no tuvo éxito ya que la reacción de propargilación, en las condiciones habituales de transferencia de fase, no resultó compatible con la dienil sulfoximina **31** (Esquema 61).

Esquema 61

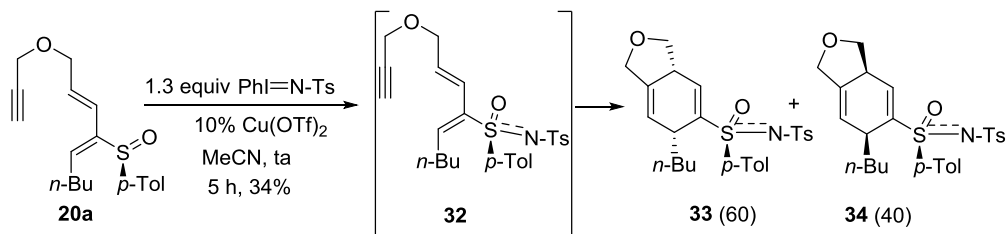


Por ello se decidió invertir el orden y se llevó a cabo la síntesis de la sulfoximina a partir del sulfinil dieno ya propargilado **20a** (Esquema 62). De este modo, por tratamiento de **20a** con [N-(p-toluensulfonyl)imino]fenil yodanato (PhI=NTs) en presencia de un 10 mol% de Cu(OTf)₂ se

⁷¹ Para ejemplos del uso de sulfoximas en reacciones de Diels-Alder intramoleculares, ver: (a) Craig, D.; Guerrero de la Rosa, V. *Synlett* **2001**, 761-764. (b) Graig, D.; Geach, N. J.; Pearson, C. J.; Slawin, A. M. Z.; White, A. J. P., Williams, D. J. *Tetrahedron* **1995**, 51, 6071-6098.

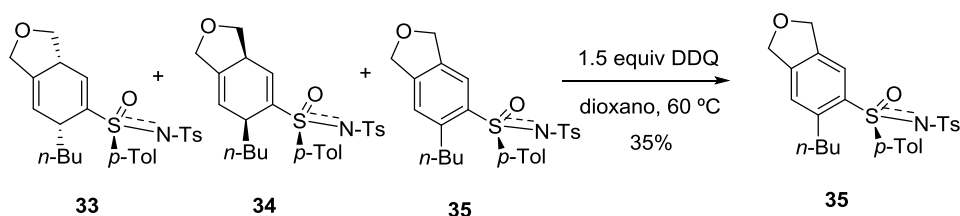
obtuvo la sulfoximina **32**.⁸⁴ Para estos sistemas, no fuimos capaces de aislar pura la sulfoximina del dieno propargilado, ya que tras la cromatografía se encontró un elevado porcentaje de cicloaductos, lo cual resultaba indicativo del aumento de reactividad con respecto a los sulfóxidos equivalentes.

Esquema 62



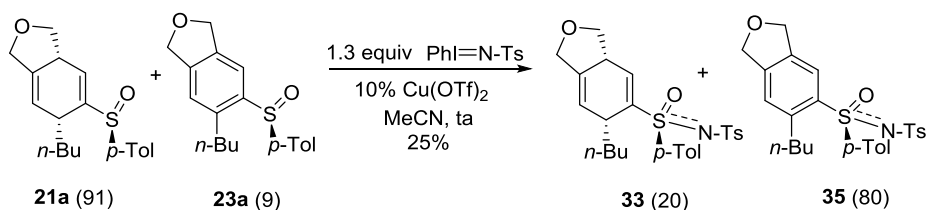
Desafortunadamente, la cicloadición transcurrió con un bajo rendimiento y baja diastereoselectividad (60:40), inferior a la observada en el caso del sulfóxido (70:30). Además los diastereómeros eran inseparables por cromatografía y presentaban una gran tendencia a aromatizar con el tiempo generando el compuesto **35**. Para confirmar la estructura de **35**, se decidió llevar a cabo la aromatización con DDQ de una mezcla de cicloaductos y el producto resultante de la aromatización (Esquema 63).

Esquema 63



Para confirmar que la selectividad de la reacción, aunque más baja, era a favor del mismo diastereoisómero que en el caso del sulfóxido, se iminó una mezcla (91:9) de **21a** ($\text{dr} = 91:9$) y **23a**. La reacción no resultó efectiva, ya que se obtuvo un elevado porcentaje de sulfoximina aromática **35**, pero sirvió para confirmar que la selectividad era en el mismo sentido que en el caso de los dienil sulfóxidos relacionados (Esquema 64).

Esquema 64



⁸⁴ Leca, D.; Song, L.; Amatore, M.; Fensterbank, L.; Lacôte, E.; Malacria, M. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 906-916.

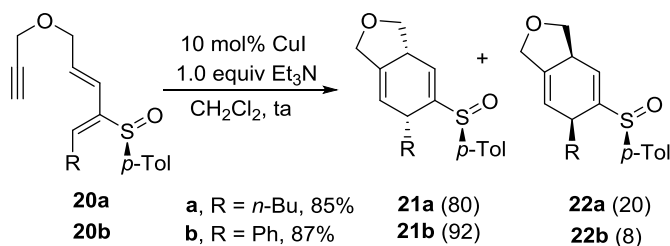
Con estos resultados se decidió que no merecía la pena tratar de mejorar los rendimientos y evitar los problemas de aromatización, ya que aunque la velocidad de la reacción se ve claramente incrementada, la selectividad empeora sensiblemente con respecto al sulfóxido y la preparación de los sustratos de partida resulta más tediosa.

II.2.1.8 Empleo de catalizadores de Cu(I).

La otra estrategia que planteamos para reducir los tiempos de reacción y mejorar la diastereoselectividad, fue probar la catálisis con sales de Cu(I), en base a los precedentes para sistemas análogos sin el grupo sulfinilo descritos en la bibliografía por Fürstner y col. De ser nuestros sistemas compatibles con este tipo de catalizadores y si éramos capaces de mantener o incluso aumentar la diastereoselectividad del proceso, la metodología propuesta sería la primera cicloadición [4+2] diastereoselectiva catalizada por cobre.

Para poder llevar a cabo un estudio comparativo, se seleccionaron los dienos con sustituyentes Ph y *n*-Bu, para los cuales, la reacción ya se había estudiado previamente en condiciones térmicas (ver sección de antecedentes del grupo). Cuando la reacción de cicloadición se llevó a cabo en presencia de 10 mol% de CuI y trietilamina (Esquema 65), no sólo se redujo sensiblemente el tiempo de reacción, sino que para el dieno de *n*-Bu, además mejoró ligeramente la diastereoselectividad, con respecto a los sustratos análogos en condiciones térmicas (Tabla 1).

Esquema 65



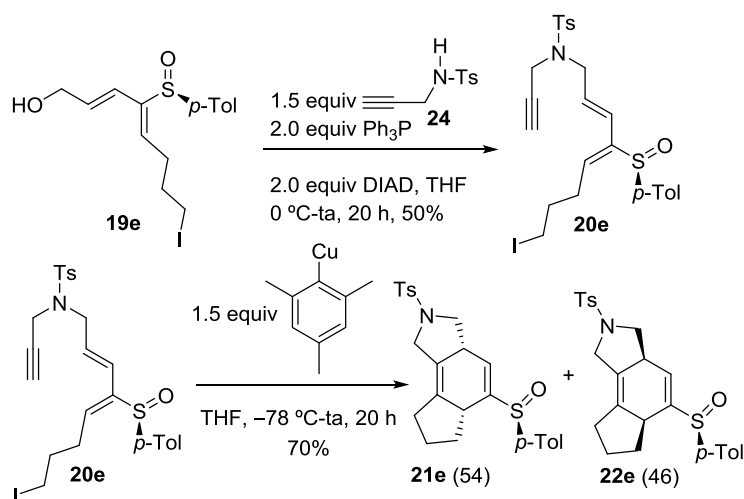
Sustrato	Condiciones térmicas	Catálisis por cobre (I)
20a	3 días (73:27)	18 h (80:20)
20b	2 días (92:8)	18 h (92:8)

Tabla 1. Comparación cicloadición térmica Vs catálisis por Cu (I)

Las mejoras encontradas en cuanto a reducción notable del tiempo de reacción y ligero aumento de la diastereoselectividad, llevaron a concluir que la catálisis por Cu(I) presentaba ventajas respecto al empleo de condiciones térmicas. Con esto, nuestra metodología sería el primer caso publicado de cicloadición [4+2] intramolecular diastereoselectiva catalizada por cobre (I). Sin embargo, acorde al mecanismo propuesto por Fürstner y col. (ver Esquema 31) este tipo de catalizadores de cobre sería sólo compatible con alquinos terminales.

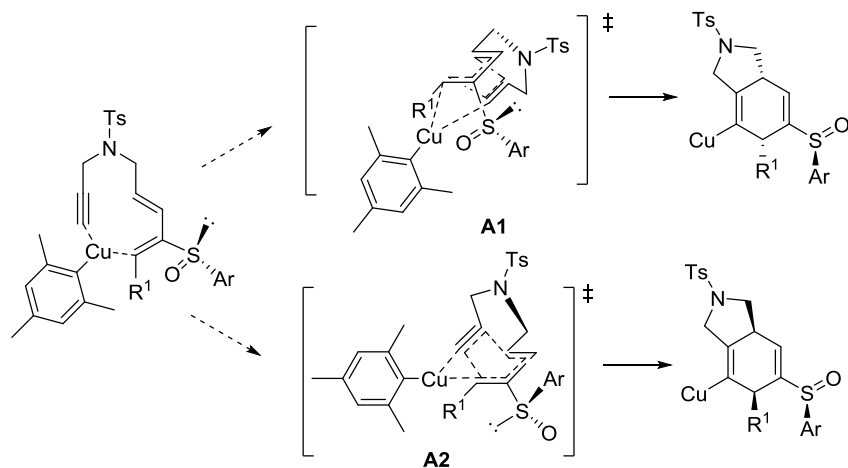
En este punto pensamos que resultaría interesante tratar de llevar a cabo un proceso tándem cicloadición/alquilación. Para ello se sintetizó el dieno **19e** con un electrófilo presente en su estructura, con objeto de capturar el vinil cobre intermedio generado tras la cicloadición. Con el dieno **19e** y la tosil amida **24** se llevó a cabo una reacción de Mitsunobu (Esquema 66), dando lugar al dienino **20e**. El tratamiento del dienino **20e** con 1.5 equivalentes de mesitil cobre en THF y a baja temperatura, condujo en una sola etapa al compuesto tricíclico. No obstante, la diastereoselectividad encontrada era prácticamente nula, obteniéndose una mezcla inseparable de **21e** y **22e** en relación 54:46.

Esquema 66



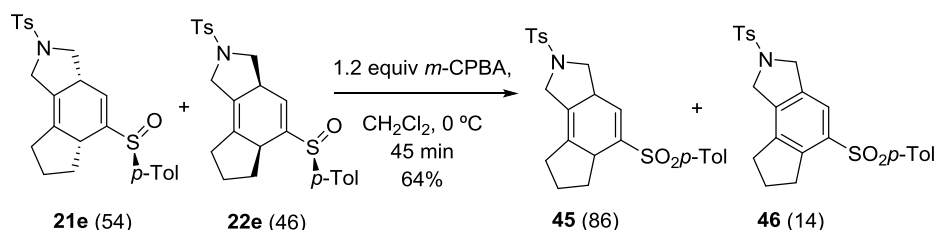
La disminución tan drástica de la diastereoselectividad cuando se emplea mesitil cobre, podría explicarse debido a una interacción estérica desfavorable entre el mesitilo y el grupo arilo del sulfóxido en los estados de transición diastereoméricos **A1** y **A2** (Figura 6). En este caso, los efectos estéricos van en contraposición a los efectos electrónicos, sin que ninguno de los dos sea predominante haciendo por tanto que la selectividad sea nula.

Figura 6



Para determinar de manera inequívoca que **21e** y **22e** procedían de la aproximación del alquino por cada una de las caras del dieno se llevó a cabo la oxidación a sulfona de una mezcla (54:46) de **21e** y **22e**. En el espectro de resonancia del crudo de reacción se observó una única sulfona **45** (Esquema 67). Sin embargo, tras la purificación cromatográfica, se obtuvo una mezcla inseparable de **45** y el producto aromatizado **46** en una relación (86:14).

Esquema 67



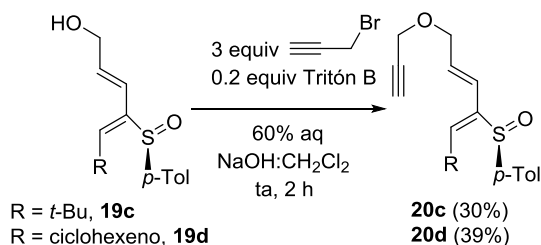
II.6.2 Ampliación del estudio de la cicloadición de Diels-Alder intramolecular de sulfinil dienos con ejemplos no estudiados previamente.

Tal y como se ha detallado en la sección de antecedentes del grupo, la cicloadición de Diels-Alder intramolecular de sulfinil dienos había demostrado generalidad para varios sustratos (ver Esquema 45). En este punto, se pretendía extender el estudio a otros ejemplos no estudiados previamente, que aportasen información relevante acerca del alcance de la metodología. Como podrá verse a lo largo de esta sección para muchos de los ejemplos estudiados, no se llevó a cabo la reacción en condiciones de catálisis por Cu(I). La razón de esto es que gran parte de los experimentos aquí detallados, fueron llevados a cabo antes de determinar que la catálisis por Cu(I) permitía mejorar la reactividad y selectividad del proceso.

II.2.1.9 Cambio del sustituyente en posición 1 del dieno.

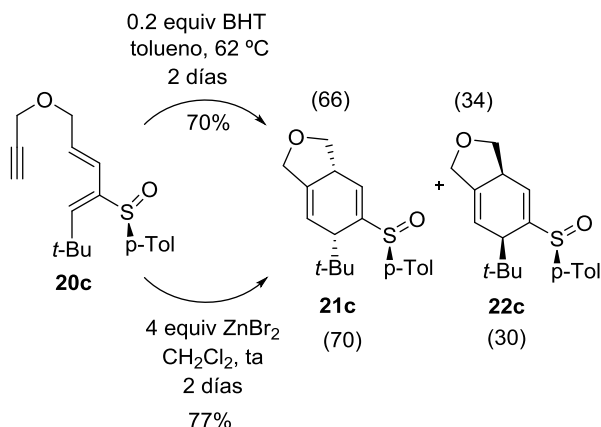
Iniciamos el estudio con la evaluación de la reactividad en los dienos **19c** y **19d**, portadores de un grupo *tert*-butilo y ciclohexenilo respectivamente en la posición 1 del dieno. El dieno **19c** nos permitiría determinar el efecto del aumento del volumen estérico, mientras que el dieno **19d** nos permitiría determinar el efecto de la conjugación en la reactividad y selectividad del proceso. Los dieninos necesarios se prepararon por propargilación en condiciones bifásicas empleando hidróxido de benciltrimetilamonio (Tritón B) como agente de transferencia de fase (Esquema 68).

Esquema 68



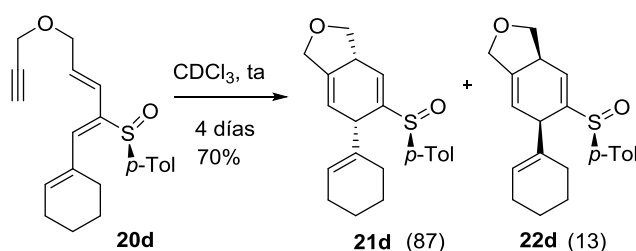
En ambos casos, **20c** y **20d** comenzaron a ciclar espontáneamente a temperatura ambiente. En el caso de **20c** (Esquema 69) se estudió la cicloadición tanto en condiciones térmicas como en presencia de ZnBr_2 . En condiciones térmicas se obtuvo una selectividad moderada (**21c:22c**/66:34) y el tiempo necesario para que se completase la reacción fue de 2 días. Utilizando ZnBr_2 la selectividad no mejoró notablemente (**21c:22c**/70:30) y el tiempo de reacción se mantuvo.

Esquema 69



En el caso del dieno **20d** (Esquema 70) tan sólo se estudió la cicloadición en disolución de CDCl_3 a temperatura ambiente. En este caso la reacción se completó en 4 días obteniéndose una mezcla 87:13 de los diastereoisómeros **21d** y **22d**.

Esquema 70



Tanto en un caso como en el otro las mezclas de cicloaductos resultaron ser inseparables por cromatografía y presentaron tendencia a ir aromatizando con el tiempo.

II.2.1.10 Grado de sustitución en el dieno.

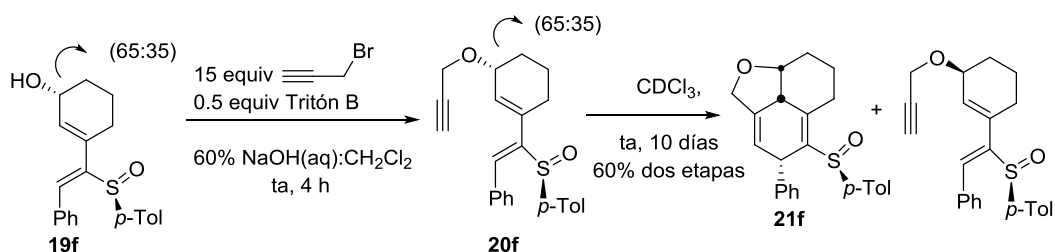
Otro tipo de sustratos que podrían ser interesantes para completar el estudio de la generalidad del proceso, eran aquellos en los que el dieno presenta una mayor sustitución. Para ello se pensó en la síntesis de los dienos **19f** y **19g** (ver Figura 4).

El sustrato **19f**, donde uno de los dobles enlaces del dieno se encuentra formando parte de un ciclo, no solo aportaría información en cuanto al efecto de la sustitución en el dieno, sino que la presencia de un centro estereogénico adicional, podría afectar tanto a la cinética de la

cicloadición, como a la selectividad del proceso. Es decir, este ejemplo nos permitiría determinar al mismo tiempo el efecto de un centro estereogénico adicional.

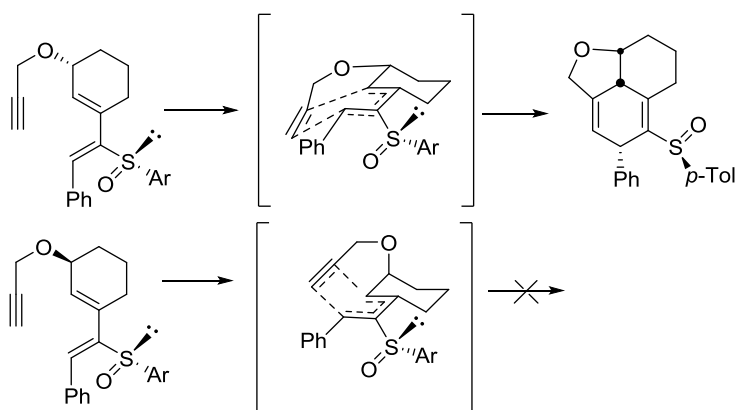
Para estudiar la cicloadición del sulfinil dieno **19f**, inicialmente se partió de una mezcla 63:35 de los diastereoisómeros provenientes del estannano racémico (\pm)-**18** (ver Esquema 58). Esta mezcla diastereomérica se sometió a las condiciones habituales de propargilación (Esquema 71) y se estudió la cicloadición del dienino resultante a temperatura ambiente, observando que la cicloadición para el diastereoisómero mayoritario se completaba en 10 días con una total selectividad, y que el diastereoisómero minoritario no ciclaba en estas condiciones, sugiriendo que la cicloadición en este caso estaba desfavorecida. En este punto, todavía no sabíamos la configuración absoluta del diastereoisómero mayoritario.

Esquema 71



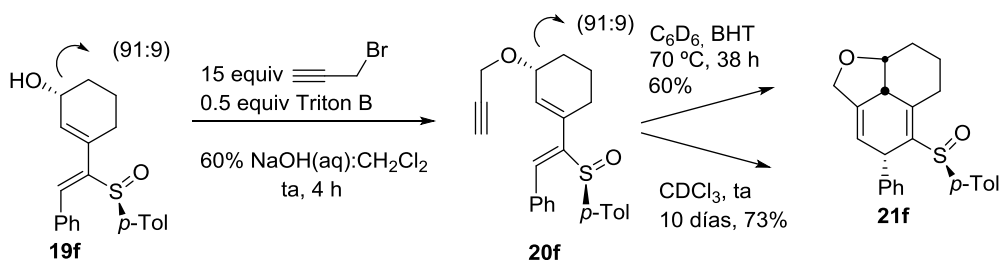
Teniendo en cuenta el modelo estereoquímico propuesto para la reacción de cicloadición (ver Figura 1) y considerando el estado de transición que conduce al diastereoisómero mayoritario en el mismo, donde la aproximación del dienófilo (rico en electrones) al dieno se produce por la cara *anti* al par de electrones, asignamos tentativamente la configuración del diastereoisómero mayoritario como (*R,S_S*). Para el diastereoisómero (*R,S_S*), tanto el dienófilo como el sulfóxido se encuentran en una disposición pseudo-ecuatorial, permitiendo de este modo la aproximación del triple enlace por la cara anti al par de electrones del sulfóxido. Sin embargo, para el diastereoisómero (*S,S_S*), el dienófilo se encuentra en una disposición pseudo-axial y el sulfóxido en pseudo-ecuatorial, de tal forma la aproximación del triple enlace se produciría por la misma cara al par de electrones (Figura 7), estando menos favorecida.

Figura 7



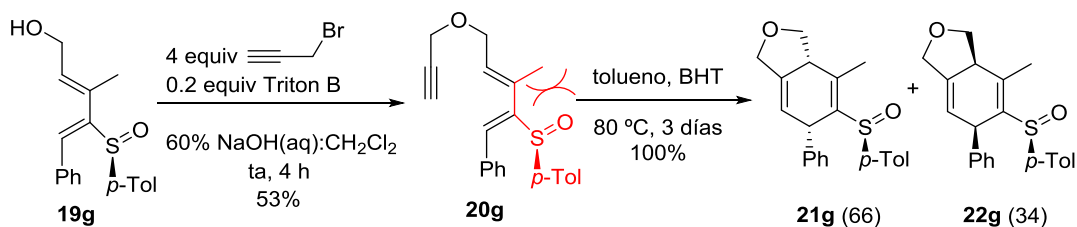
Para comprobar nuestra asignación decidimos sintetizar el dieno **19f** (rd = 91:9) obtenido a partir del estannano **(+)-18** mediante propargilación en condiciones de transferencia de fase (Esquema 72). La cicloadición de **20f** se completó en 10 días a temperatura ambiente dando lugar a un único producto. También se estudió la reacción en condiciones térmicas más energéticas, calentando en C₆D₆ a 70 °C y el tiempo de reacción se vio reducido a 38 h sin verse afectada la selectividad, generando **21f** como un único diastereómero. Tal y como se esperaba, el diastereómero minoritario (*S,S*)-**20f** no ciclaba. La obtención de una total selectividad para el diastereoisómero (*R,S*_s) sugiere un sinergismo entre los dos centros asimétricos presentes en la molécula a favor del estado de transición que conduce al diastereoisómero mayoritario (Figura 7).

Esquema 72



Para el estudio de la cicloadición en el caso del dieno **19g** se llevó a cabo la reacción de propargilación en condiciones de transferencia de fase (Esquema 73) obteniéndose **20g**. En este caso, la cicloadición requirió de calefacción a 80 °C durante 3 días para completarse, obteniéndose una mezcla 66:34 de **21g** y **22g**. Tanto la reactividad como la selectividad se ven claramente disminuidas en comparación con el dienino análogo sin sustitución extra en el dieno (ver Esquema 45), donde la reacción se completaba en 1 día y con una selectividad (92:8). Esta observación se puede explicar en términos de una mayor dificultad del sistema a adquirir la conformación *S cis* reactiva necesaria para que se produzca la cicloadición.

Esquema 73

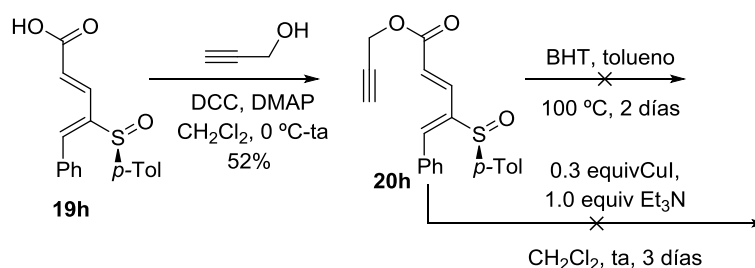


II.2.1.11 Ésteres como conectores entre dieno y dienófilo.

El notable aumento de reactividad producido por el grupo sulfinilo, nos llevó a pensar que quizá nuestra metodología podría ser efectiva en la cicloadición [4+2] térmica de sistemas donde la conexión entre dieno y dienófilo era llevada a cabo por ésteres de tal forma que el

grupo carbonilo estuviera directamente unido al dieno. Estos sistemas plantean serios problemas de reactividad en reacciones de Diels-Alder intramoleculares debido a restricciones conformacionales,⁷⁵ a no ser que se empleen catalizadores de rodio en el proceso.⁴³ En nuestro caso y dado que creemos que el proceso es consistente con una Diels-Alder de demanda electrónica inversa, la unión directa del dieno al grupo carbonilo del éster, debería disminuir todavía más el LUMO del dieno. Con este objetivo nos planteamos la síntesis del dieno **19h**. La inserción del triple enlace en este caso se llevó a cabo mediante esterificación del correspondiente ácido con alcohol propargílico (Esquema 74) dando lugar a **20h**. Sin embargo la reacción de cicloadición no tuvo lugar incluso forzando las condiciones o empleando catalizadores de cobre (I). Esto parecía indicar que, a pesar de la disminución de riqueza electrónica del dieno ejercida por el sulfóxido y el éster, las restricciones conformacionales seguían representando una barrera insalvable.

Esquema 74



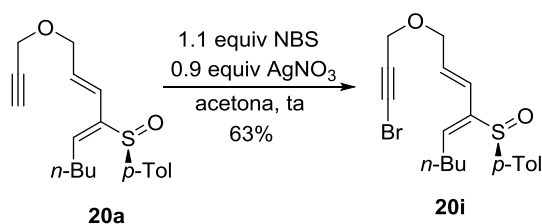
II.2.1.12 Haluros de alquino como dienófilos.

Los estudios previos llevados a cabo en el grupo, tan sólo incluían tres tipos de sustituyentes en la posición terminal del alquino (H, Me, Ph) y en general las selectividades obtenidas fueron peores para alquinos sustituidos que terminales. No obstante estábamos interesados en introducir un halógeno, con propiedades estéricas y electrónicas distintas a los grupos estudiados previamente, en la posición terminal del alquino. El empleo de este tipo de alquinos en la cicloadición permitiría el acceso directo a cicloaductos con un bromuro vinílico, susceptible de posterior funcionalización para abordar la síntesis de moléculas más complejas.

⁷⁵ (a) Cain, D.; Pawar, D. M.; Stewart, M.; Billings, H., Jr.; Noe, E. A. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 6092-6095. (b) **Para una revisión sobre la conformación y el efecto estereoelectrónico de los ésteres, ver:** Deslongchamps, P. en *Stereoelectronic Effects in Organic Chemistry*, Pergamon Press: Oxford, **1983**, 54-100.

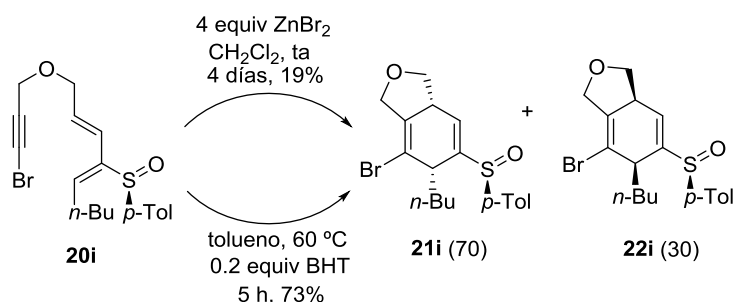
⁴³ (a) Saito, A.; Ono, T.; Takahashi, A.; Taguchi, T.; Hanzawa, Y. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 891-895. (b) Saito, A.; Ono, T.; Hanzawa, Y. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 6437-6443.

Esquema 75



La introducción del bromo se llevó a cabo tratando el dienil sulfóxido propargilado **20a** con *N*-Bromosuccinimida (NBS) y nitrato de plata (Esquema 75). La reacción de cicloadición presentó una cinética mucho más lenta que en el caso del alquino terminal, siendo necesario forzar ligeramente las condiciones calentando o añadiendo ZnBr₂ (Esquema 76). Por otro lado, la diastereoselectividad encontrada (70:30) era similar a la observada para el alquino terminal.

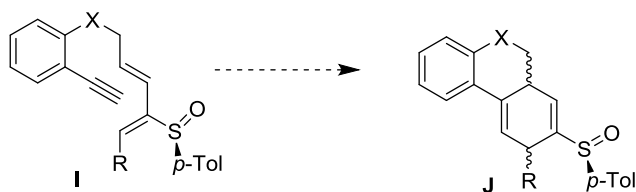
Esquema 76



II.2.1.13 Acceso a sistemas tricíclicos.

Como ampliación del estudio de reactividad Diels-Alder, pensamos que dieninos conectados por un anillo aromático del tipo **I** (Figura 8) podrían resultar interesantes de cara a la obtención de estructuras tricíclicas tipo **J**.

Figura 8



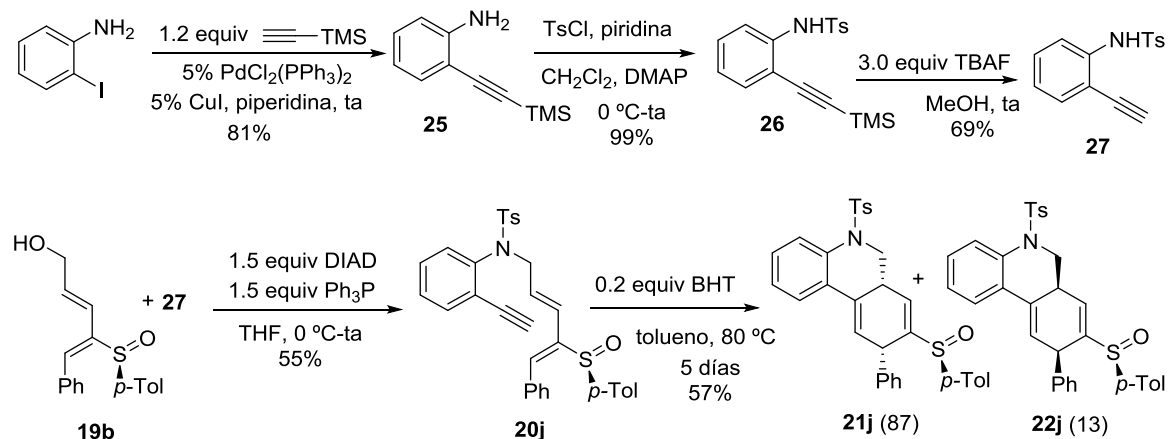
Para estudiar la viabilidad del proceso en este tipo de sustratos llevamos a cabo la síntesis de la *N*-(2-etinilfenil)-4-metilbenzenosulfonamida, **27**. Para ello se llevó a cabo un acoplamiento de Sonogashira⁸⁵ entre la 2-iodoanilina y trimetilsililacetileno para generar **25**. Posteriormente se hizo reaccionar **25** con cloruro de tosilo⁸⁶ dando lugar a la tosilanilina **26**, que finalmente se

⁸⁵ Sakai, N.; Annaka, K.; Konokahara, T. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3653-3655.

⁸⁶ Hatano, M.; Mikami, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4704-4705.

transformó en **27** por desprotección del alquino con TBAF⁸⁶ (Esquema 77). Finalmente, mediante una reacción de Mitsunobu⁸⁷ con el sulfinil dienol **19b**, se obtuvo el dienino **20j**. Este sustrato precisó de una temperatura de 80 °C y 5 días de reacción para generar los correspondientes cicloaductos **21j** y **22j** con una diastereoselectividad elevada (87:13).

Esquema 77



II.2.1.14 Alenos como dienófilos.

Hasta el momento, la reacción de cicloadición [4+2] intramolecular de 2-sulfinil dienios tan sólo había funcionado para el caso del empleo de alquinos como dienófilos. Si bien es cierto que en los estudios preliminares se había intentado llevar a cabo con alquenos (ver Esquema 42) la reacción no tenía lugar, incluso forzando las condiciones. En este punto, nos planteamos la posibilidad de utilizar alenos como dienófilos ya que poseen características electrónicas comparables a las de los alquinos y su reactividad en reacciones de Diels-Alder era conocida. En este sentido, estábamos interesados en comprobar si el grupo sulfinilo era capaz de controlar la competencia entre la cicloadición [4+2] y [2+2] observada en los ejemplos encontrados en la bibliografía.⁵⁹

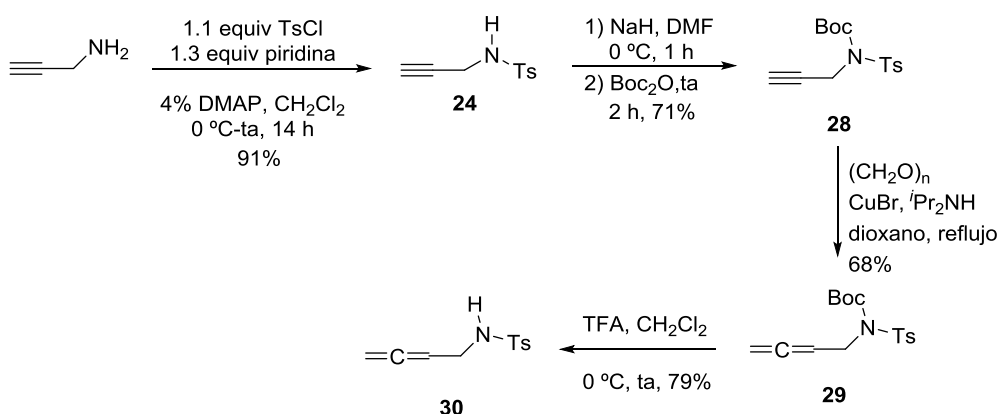
Por otro lado, los ejemplos descritos de cicloadición de Diels-Alder intramolecular enantioselectiva con alenos presentan ciertas limitaciones estructurales. Sólo se han publicado tres casos, que o bien se basan en sistemas donde la quiralidad viene inducida por la quiralidad axial del aleno,⁶⁴ o bien requieren del empleo de ligandos quirales y catalizadores de Au(I).⁶⁸ En los casos donde la quiralidad viene inducida por la quiralidad axial del aleno, la reacción solo puede llevarse a cabo de forma enantioselectiva cuando se empleaban alenos 1,3-disustituídos. Por otro lado, las cicloadiciones enantioselectivas catalizadas por Au(I) sólo

⁸⁷ (a) Para una reacción de Mitsunobu con *N*-(prop-2-ynil)-*p*-toluensulfonamida, ver: Xiong, Y.; Moore, H. W. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9168-9177. (b) Para una reacción de Mitsunobu con bis-fenilsulfonilmetano, ver: Yu, J.; Cho, H.; Falck, J. R. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5892-5894.

eran compatibles con alenos disustituídos en la posición terminal. En este sentido, si nuestra metodología funcionaba con alenos, se podrían complementar las variantes asimétricas descritas.

Con este objetivo en mente llevamos a cabo la síntesis del aleno **30**⁸⁸ mediante la reacción de Crabbé⁸⁹ (Esquema 78). Para ello, a partir de propargil amina por tosilación del nitrógeno en las condiciones estándar (cloruro de tosilo, piridina y DMAP) se sintetizó la propargil amina tosilada **24**,⁹⁰ que fue sometida a una segunda protección del nitrógeno como carbamato (BOC) dando lugar al compuesto **28**.⁹¹ A partir de **28**, mediante la reacción de Crabbé, catalizada por cobre, se obtuvo el aleno **29** con buen rendimiento. El compuesto **29** fue posteriormente convertido en el aleno deseado **30**, por desprotección del grupo BOC con ácido trifluoroacético.

Esquema 78



Una vez obtenido el aleno **30**, se hizo reaccionar con el sulfinil dieno **19b** mediante una reacción de Mitsunobu,⁸⁷ generando el compuesto **20k** con un 92% de rendimiento (Esquema 79). La cicloadición de Diels-Alder intramolecular se estudió en condiciones térmicas (80 °C) observándose que se completaba tras 30 h. La reacción transcurrió con total regioselectividad obteniéndose los cicloaductos **21k** y **22k** como una mezcla 85:15 con rendimiento elevado. El fragmento del aleno reacciona exclusivamente a través del doble enlace terminal, dando lugar a un sistema bicíclico 6,6 fusionado. La obtención de este tipo de sistemas de forma exclusiva indica que la reacción está más favorecida para el doble enlace externo del aleno, probablemente por cuestiones conformacionales en el estado de transición.

⁵⁹ Yoshida, M.; Hiromatsu, M.; Kanematsu, K. *Heterocycles* **1986**, *24*, 881-884.

⁶⁴ Trost, B. M.; Fandrick, D. R.; Dinh, D. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14186-14187.

⁶⁸ Gonzalez, A. Z.; Toste, F. D. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 200-203.

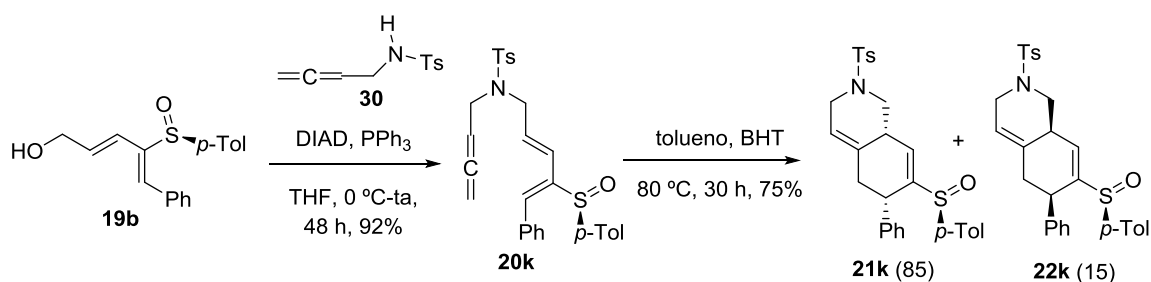
⁸⁸ Ohno, H.; Mizutani, T.; Kadoh, V.; Aso, A.; Miyamura, K.; Fujii, N.; Tanaka, T. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4378-4389.

⁸⁹ Searles, S.; Li, Y.; Nassim, B.; Lopes, M. T. R.; Tran, P. T.; Crabbé, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1984**, 747-751.

⁹⁰ W. Oppolzer, W.; Ruiz-Montes, J. *Helv. Chim. Acta*, **1993**, *76*, 1266-1274.

⁹¹ Oppolzer, W.; Stammen, B. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 3577-3586.

Esquema 79

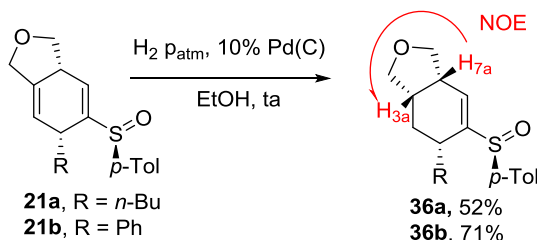


II.6.3 Estudio de reactividad general de los cicloaductos.

A diferencia de la mayoría de cicloadiciones [4+2] intramoleculares catalizadas por metales de transición, nuestra metodología permite acceder a ciclohexadienos donde ambos dobles enlaces presentan características electrónicas claramente diferenciadas. Esta peculiaridad permite llevar a cabo transformaciones diferentes de estos dos dobles enlaces de forma muy sencilla. Es por ello, que para terminar con el estudio de la reactividad de Diels-Alder intramolecular de sulfinil dienos, se decidió llevar a cabo una serie de transformaciones sencillas sobre los cicloaductos. Los resultados de estos experimentos, se detallan a continuación.

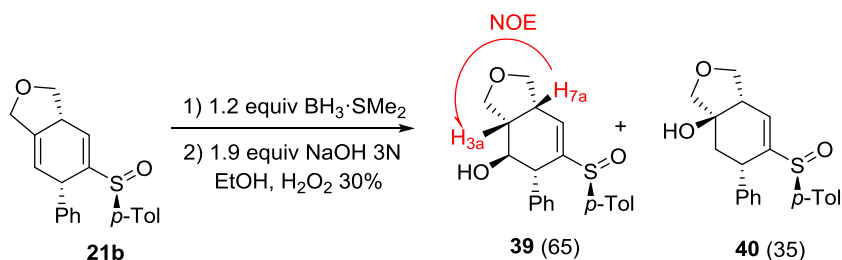
La hidrogenación catalizada por Pd(C) a presión atmosférica transcurrió de forma exclusiva en el doble enlace no portador del grupo sulfinilo, lo cual pone de manifiesto que el sulfóxido ejerce un papel importante como elemento diferenciador de ambos dobles enlaces (Esquema 80). La asignación estructural se llevó a cabo mediante experimentos bidimensionales y en concreto la fusión *cis* de los anillos del biciclo se estableció por NOESY-2D, donde se observaba claramente un cruce entre H_{3a} - H_{7a} . Esta asignación pone de manifiesto que la reacción transcurre estereoselectivamente por la cara menos impedida.

Esquema 80



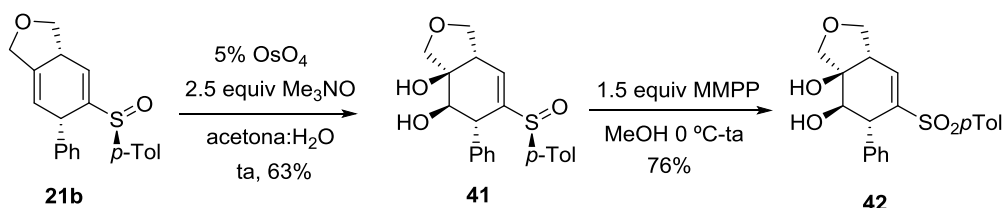
La secuencia de hidroboración-oxidación con el complejo $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ (Esquema 81), transcurrió de nuevo sobre el doble enlace más rico en electrones, con baja regioselectividad (65:35) pero elevado diastereocontrol. Nuevamente la reacción transcurre únicamente por la cara menos impedida del biciclo. La asignación, como en el caso anterior se realizó por experimentos bidimensionales y en el NOESY-2D se observa cruce entre H_{7a} - H_{3a} .

Esquema 81



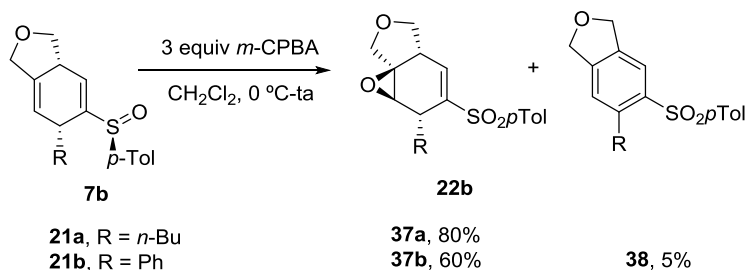
La dihidroxilación catalizada por osmio se produjo exclusivamente por la cara menos impedida del biciclo, evitándose la oxidación del sulfóxido a sulfona (Esquema 82).⁹² Por tratamiento de **41** con MMPP se obtuvo el sulfonil diol **42**.

Esquema 82



La epoxidación electrófila se llevó a cabo empleando *m*-CPBA y se produce únicamente de nuevo sobre el doble enlace más rico en electrones con total diastereoselectividad. En este caso, las condiciones oxidantes empleadas promueven la oxidación del sulfóxido a sulfona. Aunque en este caso los experimentos bidimensionales no clarifican la estructura, asumimos que la entrada del electrófilo ocurre por la cara menos impedida del biciclo, en analogía a las transformaciones estudiadas previamente. En el caso del cicloaducto **21b** ($\text{R} = \text{Ph}$) se aisló un porcentaje pequeño de la sulfona aromática (Esquema 83).

Esquema 83

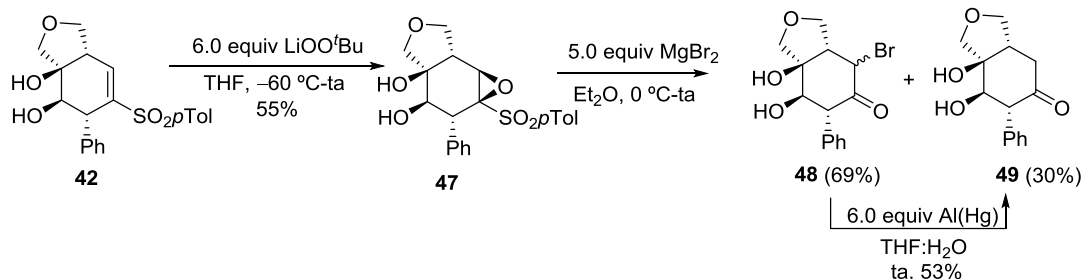


La epoxidación nucleófila se llevó a cabo sobre la vinil sulfona del producto de dihidroxilación **42** (Esquema 84). La entrada del hidroperóxido metalado se produce de manera

⁹² Para un ejemplo de dihidroxilación catalizada por osmio en sistemas referible, ver: McKintry, L; Livinghouse, T. *Tetrahedron* **1994**, 50, 6145-6154.

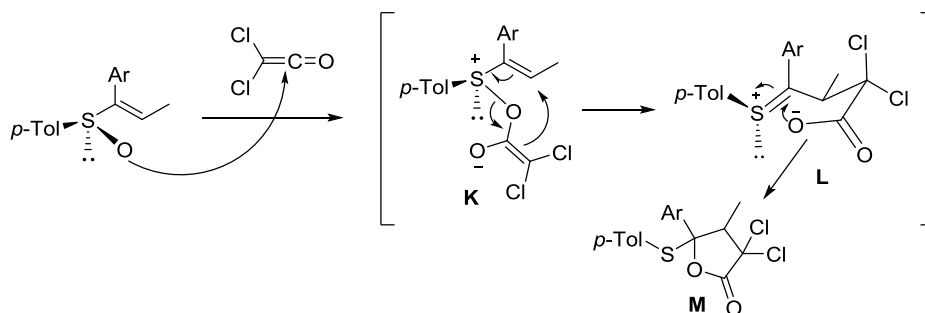
selectiva por una única cara. La epoxi sulfona obtenida se abrió con MgBr_2 ,⁹³ generando una mezcla de epímeros en C-4 (**48**) que se trató con amalgama de aluminio para eliminar el Br y generar la dihidroxicetona bicíclica **49**. Este experimento permitió demostrar que nuestra metodología permitía el acceso a compuestos altamente funcionalizados, enantio- y diastereoméricamente puros, con cuatro centros estereogénicos, uno de ellos cuaternario.

Esquema 84



Como último ejemplo en nuestro estudio de reactividad llevamos a cabo la lactonización dirigida por el grupo sulfóxido de los cicloaductos. Esta reacción fue desarrollada en 1981 por Marino y Neisser⁹⁴ y consiste en la reacción entre un sulfóxido vinílico y una halocetena, generada por eliminación reductora del cloruro de tricloroacetilo con el par zinc-cobre. En el proceso, se obtienen γ -lactonas γ -ariltio- α -halogenadas, **M**, de forma enantioespecífica y controlada por la estereoquímica del azufre. El modelo mecanístico propuesto para esta transformación se encuentra detallado en el Esquema 85. En primer lugar, la acilación del oxígeno sulfinílico con la cetena generaría una especie zwitteriónica, **K**, que sufriría una transposición sigmatrópica [3,3] para dar lugar a **L**, un intermedio tipo Pummerer, que finalmente sería atrapado por el carboxilato para dar la lactona **M**. La estereoespecificidad encontrada para la reacción se puede racionalizar asumiendo una conformación tipo silla para **K** con el grupo *p*-Tol voluminoso en una disposición pseudoecuatorial.

Esquema 85

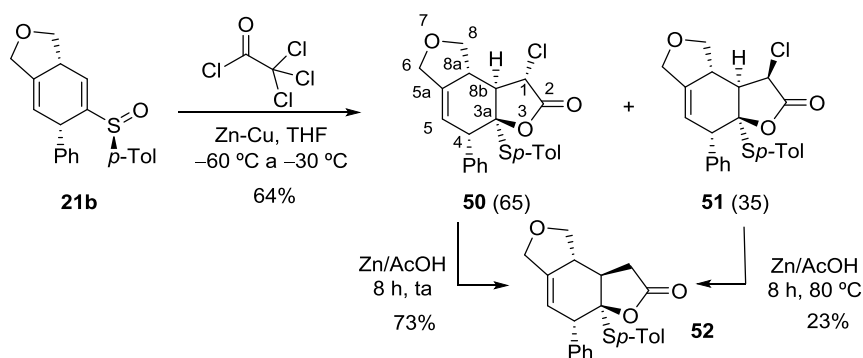


⁹³ Fernández de la Pradilla, R.; Alhambra, C.; Castellanos, A.; Fernández, J.; Manzano, P.; Montero, C.; Ureña, M.; Viso, A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10693-10700.

⁹⁴ (a) Marino, J. P.; Neisser, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7687-7689. (b) Marino, J. P.; Perez, A. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7643-7644.

La aplicación de esta metodología a nuestros cicloaductos planteaba ciertas dudas. Por una parte, existía el riesgo de aromatización de los biciclos en las condiciones de lactonización. Además, no sabíamos como la presencia de otros estereocentros en la molécula, podrían afectar el curso estereoquímico de la lactonización. Con estos riesgos en mente y extremando las precauciones en la pureza de los reactivos empleados, se sometió el cicloaducto **21b** a las condiciones de lactonización (Esquema 86), en estas condiciones se obtuvo una mezcla (65:35) de las dos monoclorolactonas **50** y **51** en vez de los dicloroderivados esperados. Esto se debe posiblemente a la labilidad del enlace C-Cl, que en sistemas tricíclicos tan rígidos y en las condiciones de reacción ligeramente ácidas y en presencia de Zn, daban lugar a la deshalogenación parcial de los átomos de cloro. De todas formas, y con el objetivo de comprobar que efectivamente se trataba de las monoclorolactonas **50** y **51**, se llevó a cabo la deshalogenación de ambos productos con Zn/AcOH. En ambos casos se obtuvo el mismo producto, **52**, indicando que efectivamente la reacción de lactonización de **21b** en condiciones de Marino, generaba las monoclorolactonas **50** y **51**. Con esto, también se confirmaba que la reacción transcurría con elevada diastereoselectividad, revelando que la presencia de otros estereocentros en la molécula no afectaba al control estereoquímico del grupo sulfinilo.

Esquema 86



II.6.4 Asignación estructural.

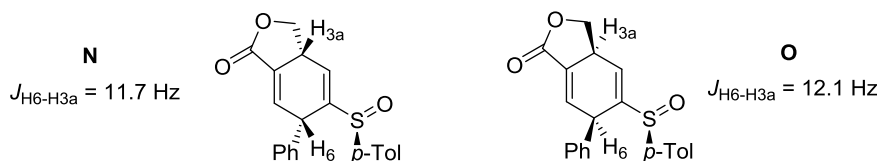
La asignación estructural de los productos descritos en este capítulo se llevó a cabo por analogía con los resultados obtenidos previamente en el grupo, que se detallan a continuación.

En los cicloaductos provenientes de la reacción de Diels-Alder intramolecular, la estereoquímica relativa *cis* entre los sustituyentes en C_{3a} y C₆ en los cicloaductos se estableció a partir del valor de la constante de acoplamiento homoalílica $J_{H_{3a}-H_6}$. Los valores característicos de estas constantes para compuestos relacionados *cis* y *trans* son de 9.1 Hz y 5.3 Hz respectivamente.³⁶ Por lo tanto el valor de $J_{H_{3a}-H_6}$ observado en los cicloaductos **N** y **O** (Figura 9) confirma la disposición relativa *cis* de los sustituyentes.

³⁶ (a) Wender, P. A.; Smith, T. E. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 2962-2963. (b) Wender, P. A.; Smith, T. E. *Tetrahedron* **1998**, 54, 1255-1275.

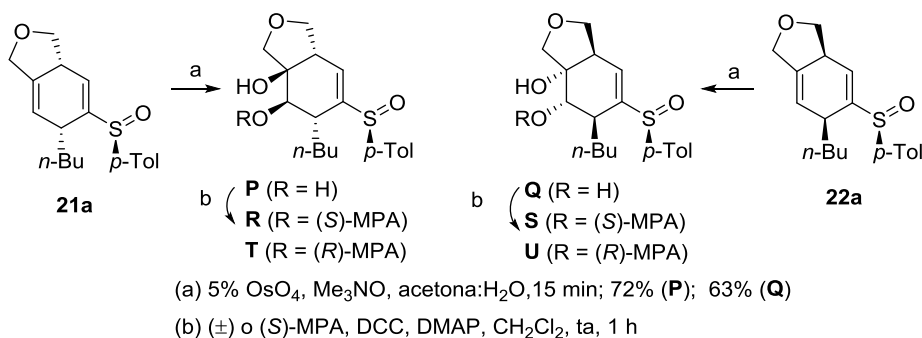
Para el resto de los cicloaductos la estereoquímica se estableció asumiendo un mecanismo de reacción similar y por comparación de sus datos espectroscópicos con los de **N** y **O**.

Figura 9



Por otro lado, para poder estudiar la configuración absoluta de los cicloaductos, primero se llevó a cabo la dihidroxilación catalizada por osmio de los mismos formar los dioles *cis*. Esta reacción de dihidroxilación ocurría de forma exclusiva en el doble enlace rico en electrones de los cicloaductos y por la cara menos impedida del biciclo (Esquema 87).

Esquema 87

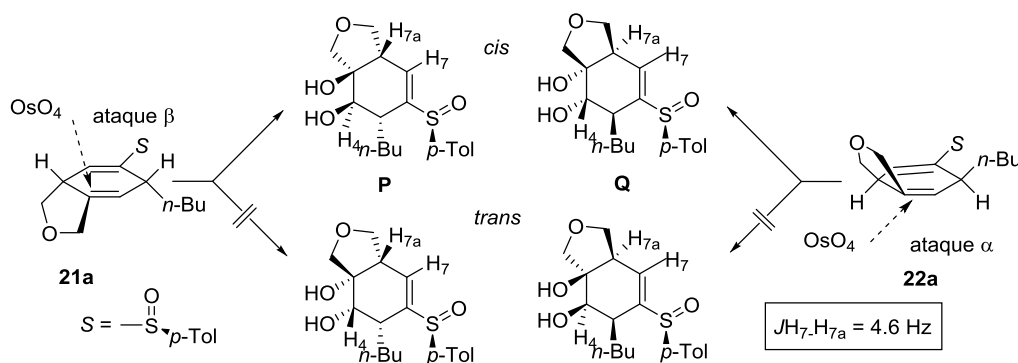


Los dioles así obtenidos, sirvieron en primer lugar para confirmar la configuración relativa de los cicloaductos previamente determinada (Figura 9). La configuración relativa de los dioles **P** y **Q** se estableció a partir de la constante de acoplamiento J_{7-7a} y experimentos de NOE diferencial. La ausencia de efecto NOE entre los protones H₄ y H_{7a} en el compuesto **P** (Figura 10) sugiere una fusión *cis* de los ciclos. Por otro lado la comparación del valor de J_{7-7a} (4.6 Hz) con la observada para sistemas *cis* ($J = 3-4 \text{ Hz}$) y *trans* fusionados ($J = 1-1.5 \text{ Hz}$) relacionados⁹⁵ también apoya la asignación realizada. En el isómero *cis* el ángulo diedro entre H₇ y H_{7a} es aproximadamente de 20-30° lo que justificaría la constante de acoplamiento de 4.6 Hz observada. Sin embargo en el isómero *trans* el ángulo estaría próximo a 90° por lo que la constante debería ser menor. Estos argumentos sugieren una entrada del osmio por la cara menos impedida del ciclohexadieno.⁹⁶

⁹⁵ (a) Areces, P.; Jiménez, J. L.; Pozo, M. C.; Roman, E.; Serrano, J. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.1* **2001**, 754-762. (b) Becher, J.; Nielsen, H. C.; Jacobsen, J. P.; Simonsen, O.; Clausen, H. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 1862-1871.

⁹⁶ La fusión *cis* en las sulfonas obtenidas como productos minoritarios en estos experimentos también se determinó a partir del valor de J_{7-7a} y la ausencia de NOE entre H_{7a} y H₄ excluyéndose la posibilidad de que procediesen de la oxidación de un isómero *trans*.

Figura 10

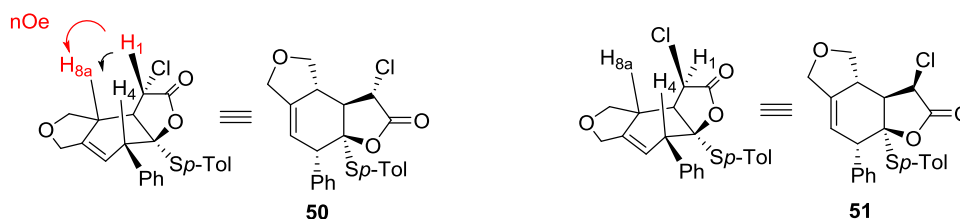


Finalmente, para determinar la configuración absoluta de los dioles **P** y **Q** se prepararon los acetatos de los ácidos (*S*) y (*R*)-2-metoxi-2-fenil acético. Con esto pudo establecerse la configuración absoluta ($3aS,4R,5R,7aS,S_S$) para **P** y ($3aR,4S,5S,7aR,S_S$) para **Q**.

La asignación estructural de las lactonas **50**, **51** y **52** se llevó a cabo del siguiente modo:

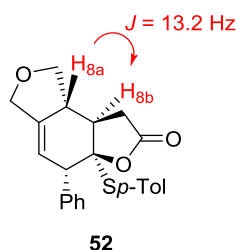
- El compuesto **50** muestra efecto nOe entre los protones H-1 y H-8a y entre H-1 y H-4, lo cual apoya una configuración (*S*) en el carbono que soporta el átomo de cloro (Figura 11). Consecuentemente, el compuesto **51** debe tener la stereoquímica contraria en dicho estereocentro. La ausencia de efecto nOe entre los protones H-1 y H-8a y entre H-1 y H-4 en **51** está en concordancia con la propuesta estructural.

Figura 11



Adicionalmente, la constante de acoplamiento ($J = 13.2 \text{ Hz}$) entre H-8a y H-8b en **52** y la ausencia de efecto nOe entre H-8b y H-8a o H-4 es consistente con la estructura propuesta (Figura 12).

Figura 12



II.7 CONCLUSIONES.

En este trabajo se ha completado el estudio de la cicloadición Diels-Alder intramolecular de sulfinil dienos llevado a cabo previamente en el grupo de investigación. Las aportaciones se han dirigido principalmente en tres direcciones: a) optimización de los tiempos de reacción y la diastereoselectividad del proceso, b) ampliación del estudio del alcance estructural mediante otros ejemplos no estudiados previamente y c) evaluación de la versatilidad sintética de los cicloaductos.

En cuanto a los estudios dirigidos a la optimización de los tiempos de reacción y mejora de la diastereoselectividad, en primer lugar se ha estudiado la posibilidad de modificar la estructura de los sustratos y emplear sulfoximinoil dienos en lugar de sulfinil dienos. Estos experimentos han permitido determinar que los sistemas son notablemente más reactivos, si bien es cierto que la inducción de quiralidad por parte del sulfóxido es claramente mayor. En segundo lugar se ha demostrado que la utilización de cantidades catalíticas de CuI aumenta sensiblemente la velocidad de la reacción y la diastereoselectividad del proceso. Con ello se ha conseguido resolver el problema de los largos tiempos de reacción requeridos en muchos casos, al menos para alquinos terminales. Por otro lado, cabe destacar que estos experimentos representan el primer caso publicado de cicloadición [4+2] intramolecular asimétrica catalizada por sales de cobre (I). También hemos demostrado que es posible llevar a cabo una reacción de cicloadición/alquilación intramolecular tándem utilizando cantidades estequiométricas de mesitol cobre, pero la selectividad del proceso es prácticamente nula.

En relación a la ampliación del alcance estructural del proceso, se han llevado a cabo una serie de experimentos de los que se pueden extraer las siguientes conclusiones:

- La introducción de un grupo voluminoso en la posición 5 del hidroxi sulfinil dieno ($R = t\text{-Bu}$), no ejerce un efecto sobre la diastereoselectividad. Sin embargo, la reactividad parece verse reducida ligeramente con respecto a sustituyentes alquílicos menos voluminosos ($R = n\text{-Bu}$).
- El aumento de conjugación en el dieno produce un aumento en la diastereoselectividad de la cicloadición. La razón de este hecho podría ser la mayor estabilización del estado de transición **A1** (Figura 1) por una mayor deslocalización del par electrónico del azufre.
- En general, el aumento de sustitución en el dieno provoca una disminución de la reactividad, necesitándose temperaturas más elevadas para que se produzca la cicloadición. Es también posible llevar a cabo la reacción con dienos parcialmente endocíclicos (dieno **19f**) obteniéndose estructuras tricíclicas (compuesto **21f**) con control elevado de la diastereoselectividad.
- Los sistemas donde dieno y dienófilo presentan una conexión tipo éster con el grupo carbonilo unido de forma directa al dieno, no reaccionan ni en condiciones térmicas, ni catalizadas por cobre (I). Esto indica que las restricciones conformacionales para este

tipo de sustratos, siguen representando una barrera importante que impide la reacción, a pesar del aumento de reactividad inducido por el grupo sulfinilo en estos sistemas.

- Los haluros de alquínilo pueden actuar como dienófilos en la reacción de cicloadición, abriendo interesantes posibilidades de cara a funcionalización de los cicloaductos. Este tipo de sustratos da lugar a la cicloadición sin variaciones significativas de la reactividad y la selectividad con respecto a sistemas análogos sin el bromo. Además, nuestra metodología es la primera publicada en la bibliografía que permite llevar a cabo la cicloadición [4+2] intramolecular de haluros de alquínilo de forma diastereoselectiva.
- Se ha demostrado que la metodología permite el acceso a estructuras tricíclicas partiendo del dienino de estructura **I**, donde la conexión entre el dieno y el dienófilo se lleva a cabo a partir de derivados aromáticos. Para estos sistemas es posible obtener los cicloaductos tipo **J** con diastereoselectividades elevadas.
- Se ha comprobado que la reacción de cicloadición también puede llevarse a cabo con alenos como dienófilos, reaccionando únicamente el doble enlace terminal del sistema π del aleno. En este sentido nuestra metodología es la primera variante asimétrica publicada que permite el empleo de alenos no sustituidos.

Por último se han llevado a cabo estudios de reactividad de los cicloaductos, demostrado la posibilidad de derivatización de los mismos. Aprovechando las diferentes propiedades electrónicas de los dobles enlaces de los cicloaductos debidas al sulfóxido, se ha podido acceder a estructuras con un alto grado de funcionalización y varios centros estereogénicos, algunos de ellos cuaternarios. Con esto queda no sólo demostrada la versatilidad sintética de los cicloaductos, sino que en comparación con las metodologías basadas en el empleo de metales de transición, nuestra metodología presenta claras ventajas en lo referente a las posibilidades de transformación selectiva de los cicloaductos en secuencias de síntesis de productos complejos.

II.8 PARTE EXPERIMENTAL.

II.8.1 Materiales y métodos.

A. Condiciones de reacción, disolventes y reactivos.

Todas las reacciones fueron realizadas bajo atmósfera de argón. Los disolventes y los reactivos fueron manipulados mediante el uso de jeringas, empleando técnicas estándar, y a través de un septum de caucho, salvo donde se indique lo contrario. Los disolventes utilizados se purificaron por destilación:⁹⁷ hexano, tolueno, EtOAc, CH₃CN y CH₂Cl₂, sobre hidruro de calcio; Et₂O y THF sobre sodio y benzofenona. La acetona se destiló sobre KMnO₄, se agitó durante una noche con drierita (CaSO₄ anhidro), se filtró y se destiló de nuevo recogiendo sobre tamiz de 4 Å. También se emplearon disolventes purificados mediante sistemas SPS ("Solvent Purification Systems"), que se basan en columnas de secado (tolueno, THF, Et₂O, CH₂Cl₂, CH₃CN). El volumen de los disolventes utilizados, así como el de las disoluciones empleadas en el aislamiento de los productos, está referido a mmol de sustrato de partida. El porcentaje indicado en las mezclas de disolventes se refiere al primer componente de las mismas. La estequiometría empleada en cada tipo de reacción se indica en el procedimiento general, excepto en ciertos casos en los que se especifica en su correspondiente apartado, por ser distinta.

El progreso de las reacciones se siguió por cromatografía en capa fina (CCF) hasta desaparición del sustrato de partida pinchando directamente de la mezcla de reacción o bien tomando alícuotas cuando fue necesario.

Los reactivos utilizados provienen de las casas comerciales Aldrich, Acros, Fluka o Merck. Et₃N, piperidina y piridina se destilaron sobre CaH₂. La PPh₃ se recrystalizó en hexano. El hidruro de tributilestano se sintetizó en el laboratorio,⁹⁸ se destiló a vacío antes de ser utilizado y se almacenó en la nevera en un matraz previamente tratado con una disolución de KOH en EtOH, lavado después con H₂O abundantemente y secado en la estufa.

B. Técnicas generales.

Procedimientos cromatográficos: la purificación de los crudos de reacción se realizó por cromatografía en columna, utilizando gel de sílice Merck 230-400 mesh con gradientes de disolventes destilados. La purificación de los compuestos que resultaron ser más inestables frente a la gel de sílice se llevó a cabo utilizando gel de sílice previamente tratada con Et₃N disuelta en el eluyente utilizado para compactar dicha gel en la columna. Las cromatografías en capa fina se realizaron en placas de gel de sílice Merck (Kieselgel 60F-254). En todos los

⁹⁷ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. "Purification of Laboratory Chemicals" 3^a Ed. **1988**, Pergamon Press, Oxford.

⁹⁸ Hayashi, K.; Iyoda, J.; Shiihara, I. *J. Organomet. Chem.* **1967**, 6, 81-94.

casos el revelado de las placas se realizó con vapores de I_2 , disolución ácida de vainillina, disolución de ácido fosfomolibdico al 10% en etanol, $KMnO_4$ al 15% en agua con 5% de NaOH y 10% de K_2CO_3 , y visor de luz UV (254 nm).

Infrarrojo (IR): los espectros de infrarrojo se registraron en el espectrofotómetro Perkin-Elmer modelo Spectrum One utilizando pastilla de KBr o bien entre cristales formando una película.

Resonancia magnética nuclear (RMN): los espectros de resonancia magnética nuclear de 1H y de ^{13}C (completamente desacoplados) se realizaron en los siguientes aparatos: Brüker AM-200 (200 y 50 MHz), Varian Gemini-200 (200 y 50 MHz), Varian INOVA-300 (300 y 75 MHz), Brüker Avance-300 (300 y 75 MHz) y Varian INOVA-400 (400 y 100 MHz), Varian-Mercury (400 y 100 MHz) en cloroformo- d , salvo que se indique otro disolvente, generalmente a 30 °C. Los valores de los desplazamientos químicos se expresan en ppm, utilizando como referencia interna la señal residual del disolvente ($CDCl_3$, 7.24 ppm y 77.00 ppm). Para la descripción de los espectros de protón se han empleado las siguientes abreviaturas: s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuartete), quint (quintuplete), m (multiplete), ap (aparente).

Puntos de fusión (pf): los puntos de fusión se midieron en un microscopio Kofler marca Reichert y están sin corregir.

Rotaciones específicas ($[\alpha]_D^{20}$): las rotaciones ópticas se midieron a 20 °C en un polarímetro Perkin-Elmer 241 con una lámpara de sodio, usando cloroformo como disolvente siempre que no se indique la utilización de otro distinto.

Masas (EM): los espectros de masas se han registrado en un espectrómetro Hewlett Packard 1100 MSD usando las técnicas de ionización química a presión atmosférica (APCI) ó ionización química por electrospray (ES), en sus modos positivo o negativo.

Masas de alta resolución (HRMS): cuando ha sido posible, se ha llevado a cabo el análisis de la masa exacta mediante un espectrómetro Accurate Mass Q-TDE, LC/MS, Agilent Technologies 6520.

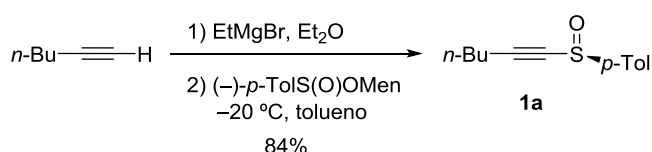
II.8.2 Síntesis de sulfinil butadienos.

II.8.2.1 Procedimiento general de síntesis de alquinil sulfóxidos ópticamente puros.

Un matraz de dos bocas provisto de refrigerante de reflujo, septum y agitador magnético se cargó con Mg seco (1.6-2.4 equiv) bajo atmósfera de argón y se añadió Et_2O anhidro (0.1 mL/mmol de Mg) y 5-10 gotas de EtBr. La mezcla de reacción se calentó suavemente hasta conseguir que se iniciara la formación del reactivo de Grignard. A continuación se añadió gota a gota una disolución de EtBr (1.7-2.4 equiv) en Et_2O (0.4 mL/mmol de Mg), manteniendo un reflujo moderado, y, finalizada la adición, la mezcla se calentó a reflujo hasta observar la

desaparición total del Mg. Sobre esta disolución de EtMgBr, a temperatura ambiente, se añadió el alquino (1.7-3.0 equiv) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. El alquínil Grignard formado se adicionó (con jeringa) a una disolución fría (–20 °C) del correspondiente sulfinato de mentilo (1.0 equiv) en tolueno anhidro (5 mL/mmol de sulfóxido) y se agitó a esta temperatura hasta observar la desaparición del sustrato de partida (CCF). La mezcla se hidrolizó con una disolución saturada de NH₄Cl (3 mL/mmol de sulfóxido) y H₂O (3 mL/mmol de sulfóxido) y se diluyó con EtOAc. Las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución saturada de NaCl, se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. El crudo de reacción obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando la mezcla apropiada de eluyentes.

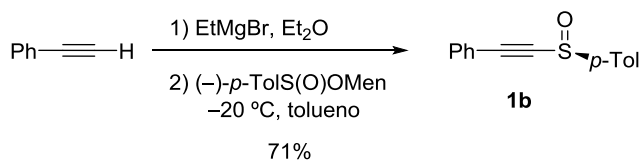
II.8.2.1.1 Síntesis de (+)-(S)-1-Hexinil *p*-tolil sulfóxido, **1a**.⁷⁶



A partir de 1-hexino (2.34 mL, 1.67 g, 20.40 mmol) con Mg seco (467 mg, 19.20 mmol), EtBr (1.50 mL, 2.22 g, 14.85 mmol) y (–)-*p*-toluensulfinato de mentilo (3.54 g, 12.00 mmol), siguiendo el procedimiento general, se obtuvo el alquino **1a**. La purificación cromatográfica (5-30% EtOAc-hexano) condujo a 2.23 g (10.12 mmol, 84%) de **1a** como un aceite amarillento. Los datos espectroscópicos de **1a** coinciden con los publicados en la bibliografía.

Datos de 1a: *R*_f = 0.28 (30% EtOAc-hexano); ¹H RMN (200 MHz) δ 0.86 (t, 3 H, *J* = 7.1 Hz, H-6), 1.20-1.56 (m, 4 H), 2.38-2.45 (m, 2 H, H-3), 2.41 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 7.30 (d, 2 H, *J* = 7.9 Hz, *p*-Tol), 7.66 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz, *p*-Tol).

II.8.2.1.2 Síntesis de (+)-(S)-2-Feniletinil *p*-tolil sulfóxido, **1b**.⁹⁹



A partir de fenilacetileno (1.11 mL, 10.20 mmol) con Mg seco (233 mg, 9.60 mmol), EtBr (0.76 mL, 10.20 mmol) y (–)-*p*-toluensulfinato de mentilo (1.77 g, 6.00 mmol), siguiendo el procedimiento general, se obtuvo el alquino **1b**. La purificación cromatográfica (5-50% EtOAc-hexano) condujo a 1.03 g (4.29 mmol, 71%) de **1b** como un aceite amarillento. El alquino **1b**

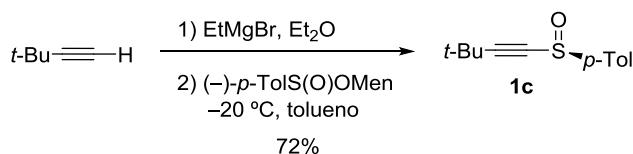
⁷⁶ Kosugi, H.; Kitaoka, M.; Tagami, K.; Takahashi, A.; Uda, H. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1078-1082.

⁹⁹ Louis, C.; Mill, S.; Mancuso, V.; Hootelé, C. *Can. J. Chem.* **1994**, 72, 1347-1350.

descompone rápidamente por lo que debe ser sintetizado y utilizado en el mismo día. Los datos espectroscópicos de **1b** coinciden con los publicados en la bibliografía.

Datos de 1b: R_f = 0.28 (30% EtOAc-hexano); ^1H RMN (200 MHz) δ 2.42 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 7.30-7.41 (m, 5 H), 7.46-7.51 (m, 2 H), 7.75 (d, 2 H, J = 8.4 Hz).

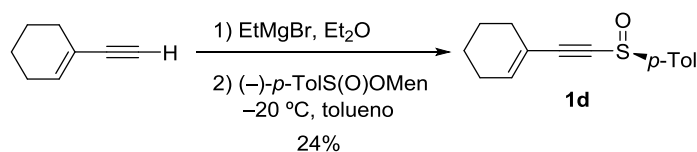
II.8.2.1.3 Síntesis de (S)-1-(3,3-Dimetilbutinil) *p*-tolil sulfóxido, 1c.¹⁰⁰



A partir de 3,3-dimetil-1-butino (0.74 mL, 6.0 mmol, 3.0 equiv) con Mg seco (117 mg, 4.8 mmol, 2.4 equiv), EtBr (0.36 mL, 4.8 mmol, 2.4 equiv) y (-)-*p*-toluensulfinato de mentilo (589 mg, 2.0 mmol, 1.0 equiv), siguiendo el procedimiento general, añadiendo en este caso la disolución del (-)-*p*-toluensulfinato de mentilo sobre la del alquínil Grignard generado, se obtuvo el alquino **1c**. La purificación cromatográfica (5-30% EtOAc-hexano) condujo a 315 mg (1.43 mmol, 72%) de **1c** como un sólido blanco. Los datos espectroscópicos de **1c** coinciden con los publicados en la bibliografía.

Datos de 1c: R_f = 0.33 (20% EtOAc-hexano); $^1\text{H RMN}$ (200 MHz) δ 1.25 (s, 9 H, *t*-Bu), 2.40 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 7.31 (d, 2 H, J = 8.1 Hz, *p*-Tol), 7.66 (d, 2 H, J = 8.1 Hz, *p*-Tol).

II.8.2.1.4 Síntesis de (-)-(S)-1-Ciclohexen-1-iletinil *p*-tolil sulfóxido, 1d.



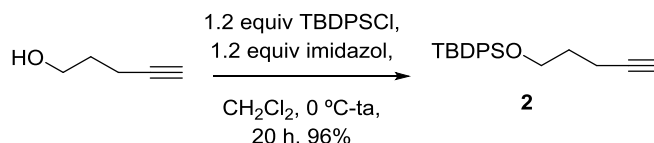
A partir de 1-etinilciclohex-1-eno (0.70 mL, 6.0 mmol) con Mg seco (136 mg, 5.6 mmol), EtBr (0.42 mL, 5.6 mmol) y (-)-*p*-toluensulfonato de mentilo (1.17 g, 4.0 mmol), siguiendo el procedimiento general pero dejando evolucionar la temperatura hasta temperatura ambiente (15 h), se obtuvo el alquino **1d**. La purificación cromatográfica (5-80% EtOAc-hexano) condujo a 231 mg (0.94 mmol, 24%) de **1d** como un aceite amarillento. Se recuperó también un 37% (435 mg, 1.47 mmol) del sulfonato de partida.

Datos de 1d: $R_f = 0.28$ (20% EtOAc-hexano); $[\alpha]_D^{20} = -1.0$ ($c = 0.59$); **$^1\text{H RMN}$** (300 MHz) δ 1.55 (m, 5 H), 2.08-2.15 (m, 3 H), 2.40 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 6.34 (quint, 1 H, $J = 1.9$ Hz), 7.31 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz), 7.81 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz); **$^{13}\text{C RMN}$** (50 MHz) δ 21.0, 21.5, 21.8, 25.9, 28.0, 55.7, 104.6, 118.7, 125.2 (2 C), 130.1 (2 C), 141.2, 141.3, 142.2; **IR** (película): 2934, 2861,

¹⁰⁰ Ruano, J. L.; Gamboa, A.; Martín Castro, A.; Rodríguez, J. H. *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 3324-3331.

1716, 1594, 1491, 1447, 1328, 1143, 1080, 1042, 809 cm^{-1} ; **EM** (ES) m/z (%): 245 $[\text{M}+\text{H}]^+$; **Anal. calcd para** $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{OS}$: C 73.73, H 6.60, S 13.12; **encontrado**: C 73.81, H 6.67, S 13.23.

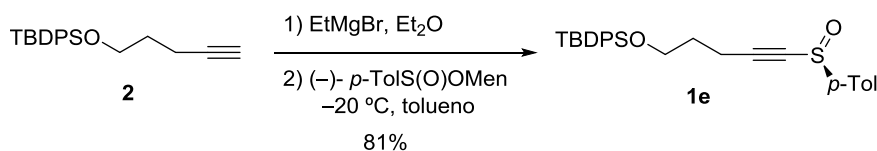
II.8.2.1.5 Síntesis de *tert*-Butil(pent-4-iniloxi)difenilsilano, **2**.



A una disolución fría (0 °C) de 4-pentin-1-ol (1.86 mL, 20 mmol, 1.0 equiv) en CH_2Cl_2 (120 mL), se añadió imidazol (1.633 g, 24.0 mmol, 1.2 equiv) y TBDPSCI (6.24 mL, 24.0 mmol, 1.2 equiv). La temperatura de la reacción se dejó subir hasta temperatura ambiente y la reacción se agitó a esta temperatura hasta observar la desaparición del sustrato de partida (TLC, 20 h). Se hidrolizó con agua, las fases fueron separadas y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se lavó con disolución saturada de NaCl, se secó con MgSO_4 anhidro, se filtró y concentró a presión reducida. La purificación del crudo por cromatográfica en gel de sílice (1-5% EtOAc-hexano) condujo a **2** (6.225 g, 19.28 mmol, 96%) como un aceite incoloro.

Datos de 2: R_f = 0.49 (5% EtOAc-hexano); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 1.03 (s, 9 H, $t\text{-Bu}$), 1.76 (quint, 2 H, J = 7.1 Hz, H-2), 1.89 (t, 1 H, J = 2.6 Hz, alquino), 2.33 (td, 2 H, J = 7.1, 2.6 Hz, H-3), 3.73 (t, 2 H, J = 5.9 Hz, H-1), 7.33-7.44 (m, 6 H), 7.63-7.67 (m, 4 H); $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ 14.9, 19.2, 26.8, 31.3, 62.1, 68.4, 84.0, 127.6 (4 C), 129.5, 133.7, 135.5 (4 C); **IR** (película): 3307, 3071, 2955, 2931, 2858, 2119, 1589, 1472, 1428, 1361, 1189, 1111, 982, 823, 702 cm^{-1} ; **EM** (ES): m/z (%): 239 (100) $[\text{M}-83]^+$, 271 $[\text{M}-51]^+$, 323 $[\text{M}+1]^+$.

II.8.2.1.6 Síntesis de (+)-(S)-*tert*-Butildifenil-[5-(*p*-tolilsulfinil)pent-4-iniloxi]silano, **1e**.



A partir de **2** (7.01 g, 21.72 mmol, 1.7 equiv), EtBr (1.61 mL, 21.72 mmol, 1.70 mmol), Mg seco (497 mg, 20.44 mmol, 1.60 equiv) y (-)-*p*-toluensulfonato de mentilo (3.76 g, 12.77 mmol, 1.00 equiv), siguiendo el procedimiento general, se obtuvo el alquinil sulfóxido **1e**. La purificación cromatográfica (2-100% EtOAc-hexano) condujo a **1e** (4.77 g, 10.34 mmol, 81%) como un aceite amarillo.

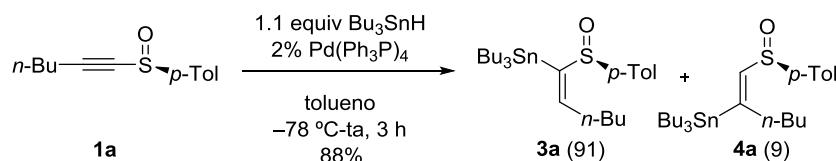
Datos de 1e: R_f = 0.24 (20% EtOAc-hexano); $[\alpha]_D^{20}$ = +28.6 (c = 0.95); $^1\text{H RMN}$ (300) δ 1.01 (s, 9 H, $t\text{-Bu}$), 1.77 (quint, 2 H, J = 6.4 Hz, H-2), 2.40 (s, 3 H, Me- $p\text{-Tol}$), 2.57 (t, 2 H, J = 7.1 Hz, H-3), 3.67 (t, 2 H, J = 5.8 Hz, H-1), 7.27-7.43 (m, 8 H), 7.59-7.65 (m, 6 H); $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ 16.4, 19.2, 21.4, 26.8, 30.4, 61.9, 78.3, 105.3, 125.1 (2 C), 127.7 (4 C), 129.7 (2 C),

130.1 (2 C), 133.5 (4 C), 135.4, 141.2, 142.1; **IR** (película): 3070, 3049, 2956, 2930, 2857, 2182, 1589, 1427, 1390, 1186, 1111, 1089, 1061, 998, 959, 823, 809, 740, 703 cm^{-1} ; **EM** (ES) m/z (%): 484 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 461 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 383 (100) $[\text{M}-77]^+$.

II.8.2.2 Procedimiento general de síntesis de (*E*)-1-sulfinil alquénil tributilestannanos.

A una disolución del alquénil sulfóxido en tolueno anhidro (6 mL/mmol de sulfóxido) a temperatura ambiente, bajo atmósfera de argón, se adicionaron 0.02 equiv de $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$. La mezcla se enfrió a -78°C y se añadió una disolución de 1.1 equiv de Bu_3SnH en tolueno (1 mL/mmol sulfóxido). La mezcla se agitó con subida gradual de la temperatura hasta observar la desaparición del sustrato de partida (CCF) y seguidamente se eliminó el disolvente a vacío. El crudo de reacción obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando la mezcla apropiada de eluyentes.

II.8.2.2.1 Síntesis de (+)-(*S*)-[(*E*)-1-(*p*-Tolilsulfinil)hex-1-enil]tributilestannano, **3a**.^{20b}

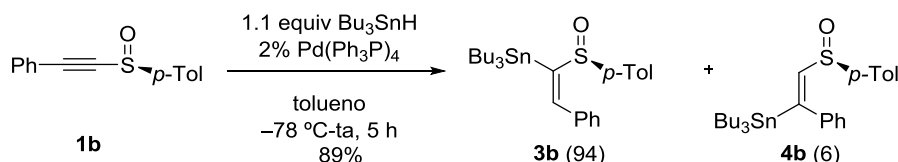


A partir del alquino **1a** (1.98 g, 9.00 mmol), con Bu_3SnH (3.10 mL, 9.90 mmol) y $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (208 mg, 0.18 mmol), siguiendo el procedimiento general (3 h), se obtuvo una mezcla 91:9 de los estannanos **3a** y **4a**. La purificación cromatográfica (2-50% EtOAc-hexano) condujo a 3.68 g (7.20 mmol, 80%) de **3a** y 364 mg (0.71 mmol, 8%) de **4a**, ambos como aceites incoloros. Los datos espectroscópicos de **3a** coinciden con los publicados en la bibliografía.

Datos de 3a: R_f = 0.34 (20% EtOAc-hexano); ^1H RMN (300 MHz) δ 0.78-0.95 (m, 15 H), 0.92 (t, 3 H, J = 7.2 Hz, H-6), 0.94-1.46 (m, 16 H), 2.36 (m, 1 H, H-3), 2.36 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 2.68 (m, 1 H, H-3), 6.16 (dd, 1 H, J = 8.6, 5.7 Hz, H-2), 7.23 (d, 2 H, J = 8.1 Hz, *p*-Tol), 7.39 (d, 2 H, J = 8.3 Hz, *p*-Tol).

²⁰ (b) Paley, R. S.; de Dios, A.; Estroff, L. A.; Lafontaine, J. A.; Montero, C.; McCulley, D. J.; Rubio, M. B.; Ventura, M. P.; Weers, H. L.; Fernández de la Pradilla, R.; Castro, S.; Dorado, R.; Morente, M. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6326-6343.

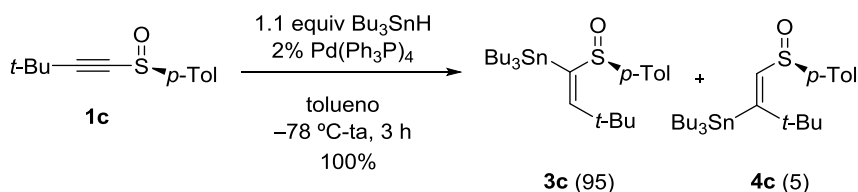
II.8.2.2.2 Síntesis de (–)-(S)-[(E)-2-Fenil-1-(p-tolilsulfinil)vinil]tributilestannano, **3b**.^{18b}



A partir del alquino **1b** (4.55 g, 18.93 mmol), con Bu_3SnH (6.52 mL, 20.82 mmol) y $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (437 mg, 0.38 mmol), siguiendo el procedimiento general (5 h) se obtuvo una mezcla 94:6 de los estannanos **3b** y **4b**. La purificación cromatográfica (2-50% EtOAc-hexano) condujo a 8.25 g (16.00 mmol, 84%) de **3b** y 488 mg (0.95 mmol, 5%) de **4b**, ambos como aceites incoloros. Los datos espectroscópicos de **3b** coinciden con los publicados en la bibliografía.

Datos de 3b: $R_f = 0.45$ (30% EtOAc-hexano); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 0.83 (t, 9 H, $J = 7.1$ Hz, Me-*n*-Bu), 0.86-1.00 (m, 6 H, *n*-Bu), 1.16-1.28 (m, 6 H, *n*-Bu), 1.29-1.48 (m, 6 H, *n*-Bu), 2.37 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 7.16 (s, 1 H, H-2), 7.22 (d, 2 H, $J = 7.8$ Hz), 7.32-7.42 (m, 5 H), 7.47 (d, 2 H, $J = 7.8$ Hz).

II.8.2.2.3 Síntesis de (–)-(S)-[(E)-3,3-Dimetil-1-(p-tolilsulfinil)but-1-enil]tributilestannano, **3c**.



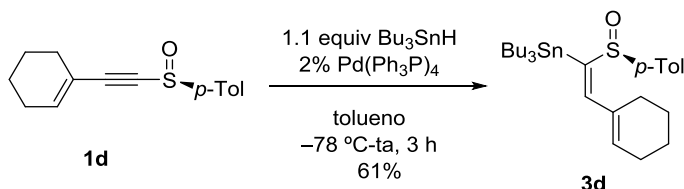
A partir del alquino **1c** (205 mg, 0.93 mmol), con Bu_3SnH (0.27 mL, 1.0 mmol) y $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (23 mg, 0.02 mmol), siguiendo el procedimiento general (3 h), se obtuvo una mezcla 95:5 de los estannanos **3c** y **4c**. La purificación cromatográfica (1-10% EtOAc-hexano) condujo a 442 mg (0.86 mmol, 93%) de **3c** y 37 mg (0.07 mmol, 7%) de **4c**, ambos como aceites incoloros.

Datos de 3c: $R_f = 0.46$ (10% EtOAc-hexano); $[\alpha]_D^{20} = -51.6$ ($c = 1.38$). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 0.57-0.76 (m, 13 H), 1.05-1.30 (m, 23 H), 2.27 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 6.13 (s, 1 H, H-2), 7.14 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz), 7.45 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz); $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ 11.6, 13.4, 20.9, 27.1, 28.7, 31.4, 38.1, 125.3 (2 C), 129.5 (2 C), 139.9, 142.3, 151.5, 158.2; IR (película): 2957, 2924, 2870, 1581, 1490, 1463, 1376, 1247, 1199, 1077, 1038, 807 cm^{-1} ; EM (ES) m/z (%): 512 $[\text{M}+1]^+$.

¹⁸ (b) Fernández de la Pradilla, R.; Tortosa, M.; Lwoff, N.; del Águila, M. A.; Viso, A. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 6716-6727.

Datos de 4c: $R_f = 0.11$ (10% EtOAc-hexano); $[\alpha]_D^{20} = -61.2$ ($c = 2.57$). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 0.70-0.84 (m, 13 H), 1.07-1.33 (m, 23 H), 2.28 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 5.90 (s, 1 H), 7.26 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz), 7.42 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz); $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ 12.2, 13.5, 21.3, 27.2, 28.8, 33.0, 39.5, 124.6 (2 C), 128.3, 129.9 (2 C), 140.8, 141.5, 142.4, 168.3; **EM** (ES) m/z (%): 512 $[M+1]^+$.

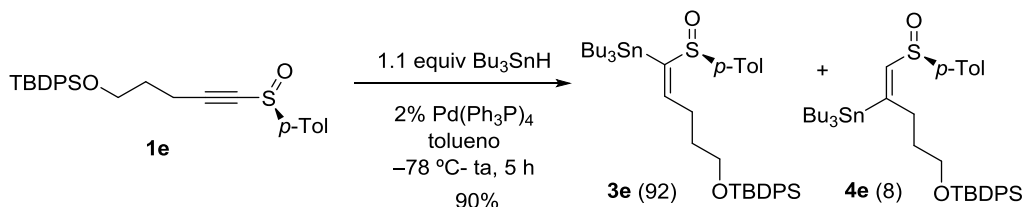
II.8.2.2.4 Síntesis de (–)-(S)-[(E)-2-Ciclohexen-1-il-1-(*p*-tolilsulfinil)vinil]tributilestannano, 3d.



A partir del alquino **1d** (205 mg, 0.84 mmol), con Bu_3SnH (0.25 mL, 0.92 mmol) y $\text{Pd(Ph}_3\text{P)}_4$ (20 mg, 0.017 mmol), siguiendo el procedimiento general (3 h), se obtuvo el estannano **3d**. La purificación cromatográfica (1-50% EtOAc-hexano) condujo a 189 mg (0.51 mmol, 61%) de **3d** como un aceite amarillo.

Datos de 3d: $R_f = 0.66$ (20% EtOAc-hexano); $[\alpha]_D^{20} = -127.2$ ($c = 0.82$); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 0.73-0.97 (m, 15 H), 1.11-1.42 (m, 14 H), 1.48-1.72 (m, 3 H), 2.17-2.26 (m, 3 H), 2.35 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 5.93-5.96 (m, 1 H), 6.59 (s, 1 H), 7.21 (d, 2 H, $J = 8.8$ Hz), 7.38 (d, 2 H, $J = 8.5$ Hz); $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ 11.8, 13.6 (3 C), 17.5, 26.2, 26.8, 27.3, 27.8, 28.7, 29.7, 124.9 (2 C), 129.4 (2 C), 129.9, 135.6, 136.4, 139.7, 142.9, 148.3; **IR** (película): 2954, 2924, 2870, 1616, 1553, 1490, 1456, 1375, 1178, 1076, 1034, 1015, 807 cm^{-1} ; **EM** (ES) m/z (%): 1071 $[2M+H]^+$.

II.8.2.2.5 Síntesis de (–)-(S)-(E)-*terc*-Butildifenil-[5-(*p*-tolilsulfinil)-5-(tributilestannil)pent-4-eniloxi]silano, 3e.



A partir de **1e** (4.77 g, 10.34 mmol, 1.00 equiv), Bu_3SnH (2 mL, 12.41 mmol, 1.20 equiv) y $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (239 mg, 0.27 mmol, 0.02 equiv), siguiendo el procedimiento general, se obtuvo una mezcla 92:8 de **3e** y **4e**. La purificación cromatográfica (1-20% EtOAc-hexano) condujo a **3e** (6.14 g, 8.18 mmol, 79%) y **4e** (908 mg, 1.20 mmol, 11%), ambos como aceites incoloros.

Datos de 3e: $R_f = 0.62$ (20% EtOAc-hexano); $[\alpha]_D^{20} = -41.9$ ($c = 0.83$); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 0.83 (t, 9 H, $J = 7.1$ Hz, Me-*n*-Bu), 0.76-0.91 (m, 5 H), 1.06 (s, 9 H, *t*-Bu), 1.13-1.43 (m, 13 H), 1.74 (quint, 2 H, $J = 6.9$ Hz, H-2), 2.37 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 2.44-2.58 (m, 1 H, H-3), 2.69-2.84 (m,

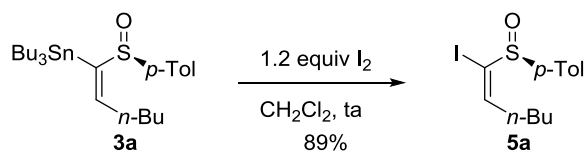
1 H, H-3), 3.72 (td, 2 H, $J = 6.2, 1.4$ Hz, H-1), 6.16 (dd, 1 H, $J = 8.3, 6.0$ Hz, H-4), 7.23 (d, 2 H, $J = 7.9$ Hz), 7.35-7.45 (m, 8 H), 7.65-7.68 (m, 4 H); $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ 11.3, 13.6, 19.2, 21.2, 26.8, 27.2, 28.7, 29.5, 32.2, 63.0, 124.4 (2 C), 127.6 (4 C), 129.5 (2 C), 129.6 (2 C), 133.8, 135.5 (4 C), 139.9, 142.5, 148.2, 156.8; **IR** (película): 3071, 2955, 2928, 2856, 1589, 1491, 1463, 1427, 1376, 1111, 1038, 1016, 823, 804, 701, 687 cm^{-1} ; **EM** (ES) m/z (%): 774 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 752 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Datos de 4e: $R_f = 0.42$ (20% EtOAc-hexano); $[\alpha]_D^{20} = -71.4$ ($c = 0.58$); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 0.81 (t, 9 H, $J = 7.2$ Hz, Me-*n*-Bu), 0.88-0.93 (m, 6 H), 1.05 (s, 9 H, *t*-Bu), 1.22 (sext, 6 H, $J = 7.2$ Hz), 1.34-1.42 (m, 6 H), 1.57-1.77 (m, 2 H, H-3), 2.37 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 2.74-2.94 (m, 2 H, H-2), 3.70 (t, 2 H, $J = 6.3$ Hz, H-1), 6.15 (s, 1 H, H-5), 7.23-7.26 (m, 2 H), 7.34-7.46 (m, 8 H), 7.64-7.67 (m, 4 H); $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ 10.2, 13.6, 19.2, 21.3, 26.8, 27.2, 28.9, 32.6, 33.2, 63.4, 124.2 (2 C), 127.7 (4 C), 129.6 (2 C), 129.8 (2 C), 133.7, 135.5 (4 C), 140.6, 142.0, 143.6, 160.4; **IR** (película): 2950, 2928, 2855, 1456, 1427, 1111, 1042, 808, 701 cm^{-1} ; **EM** (ES) m/z (%): 775 (100) $[\text{M}+\text{Na}+1]^+$, 774 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

II.8.2.3 Procedimiento general de síntesis de 1-yodo-1-sulfinil alquenos.

A una disolución de 1.0 equiv del correspondiente estannano en CH_2Cl_2 anhidro (5 mL/mmol de sulfóxido), a temperatura ambiente, se añadió una disolución de 1.2 equiv de yodo en CH_2Cl_2 (6 mL/mmol de sulfóxido). La mezcla se agitó a esta temperatura hasta observar la desaparición del sustrato de partida (CCF), se hidrolizó con una disolución de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (2 mL/mmol, 1 M) y se diluyó con EtOAc. Las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución saturada de NaCl, se secaron sobre MgSO_4 anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. El crudo de reacción obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando la mezcla apropiada de eluyentes.

II.8.2.3.1 Síntesis de (–)-(S)-(E)-1-(*p*-Tolilsulfinil)-1-yodohex-1-eno, **5a**.^{20b}

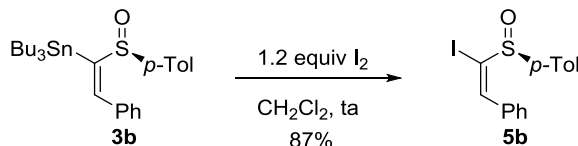


A partir del estannano **3a** (3.68 g, 7.20 mmol), con yodo (2.19 g, 8.63 mmol), siguiendo el procedimiento general (15 min), se obtuvo el yoduro **5a**. La purificación cromatográfica (5-50% EtOAc-hexano) condujo a 2.25 g (6.40 mmol, 89%) de **5a** como un aceite amarillento. Los datos espectroscópicos de **5a** coinciden con los publicados en la bibliografía.

²⁰ (b) Paley, R. S.; de Dios, A.; Estroff, L. A.; Lafontaine, J. A.; Montero, C.; McCulley, D. J.; Rubio, M. B.; Ventura, M. P.; Weers, H. L.; Fernández de la Pradilla, R.; Castro, S.; Dorado, R.; Morente, M. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6326-6343.

Datos de 5a: $R_f = 0.14$ (10% EtOAc-hexano); $^1\text{H RMN}$ (200 MHz) δ 0.96 (t, 3 H, $J = 7.2$ Hz, H-6), 1.36-1.58 (m, 4 H, n -Bu), 2.39 (s, 3 H, Me- p -Tol), 2.57 (dq, 1 H, $J = 14.6, 7.1$ Hz, H-3), 2.79 (ddt, 1 H, $J = 14.6, 8.7, 7.1$ Hz, H-3), 6.86 (dd, 1 H, $J = 8.7, 7.1$ Hz, H-2), 7.29 (d, 2 H, $J = 8.5$ Hz, p -Tol), 7.43 (d, 2 H, $J = 8.4$ Hz, p -Tol).

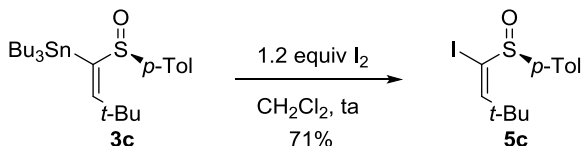
II.8.2.3.2 Síntesis de (–)-(S)-(E)-2-Fenil-1-(p -tolilsulfinil)-1-yodoeteno, 5b.¹⁰¹



A partir del estannano **3b** (8.20 g, 15.91 mmol), con yodo (4.84 g, 19.09 mmol), siguiendo el procedimiento general (30 min), se obtuvo el yoduro **5b**. La purificación cromatográfica (5-50% EtOAc) condujo a 5.11 g (13.88 mmol, 87%) de **5b** como un sólido blanco que se recristalizó en EtOAc-hexano. Los datos espectroscópicos de **5b** coinciden con los publicados en la bibliografía.

Datos de 5b: $R_f = 0.40$ (30% EtOAc-hexano); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 2.37 (s, 3 H, Me- p -Tol), 7.27 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz), 7.35-7.44 (m, 5 H), 7.48-7.53 (m, 2 H), 7.88 (s, 1 H, H-2).

II.8.2.3.3 Síntesis de (–)-(S)-(E)-1-(p -Tolilsulfinil)-1-yodo-3,3-dimetilbut-1-eno, 5c.

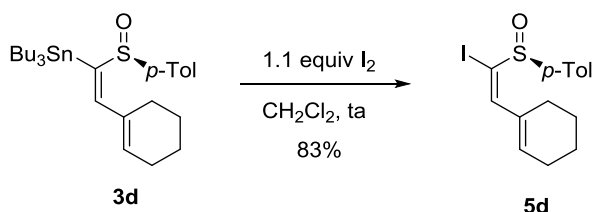


A partir del estannano **3c** (606 mg, 1.2 mmol), con yodo (330 mg, 1.3 mmol), siguiendo el procedimiento general (3 h), se obtuvo el yoduro **5c**. La purificación cromatográfica (2-20% EtOAc-hexano) condujo a 296 mg (0.85 mmol, 71%) de **5c** como un aceite amarillento.

Datos de 5c: $R_f = 0.35$ (20% EtOAc-hexano); $[\alpha]_D^{20} = -6.4$ ($c = 1.39$); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 1.36 (s, 9 H, t -Bu), 2.38 (s, 3 H, Me- p -Tol), 7.04 (s, 1 H, H-2), 7.29 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz), 7.43 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz); $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ 21.3, 31.5, 39.3, 113.5, 124.5 (2 C), 129.6 (2 C), 140.0, 141.3, 162.3; IR (película): 2963, 2926, 2867, 1491, 1473, 1461, 1365, 1247, 1085, 1059, 817, 803 cm^{-1} ; EM (IE) m/z (%): 348 $[\text{M}]^+$, 331 (100%).

¹⁰¹ Fernández de la Pradilla, R.; Tortosa, M.; Lwoff, N.; del Aguila, M. A.; Viso, A. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 6716-6727.

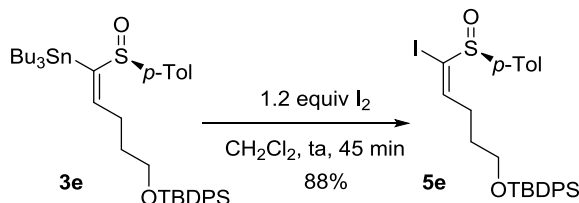
II.8.2.3.4 Síntesis de (-)-(S)-(E)-2-Ciclohexen-1-il-1-(p-tolilsulfinil)-1-yodoeteno, 5d.



A partir del estannano **3d** (253 mg, 0.47 mmol), con yodo (132 mg, 0.47 mmol), siguiendo el procedimiento general (45 min), se obtuvo el yoduro **5d**. La purificación cromatográfica (1-50% EtOAc-hexano) condujo a 161 mg (0.39 mmol, 83%) de **5d** como un aceite amarillento.

Datos de 5d: $R_f = 0.31$ (20% EtOAc-hexano); $[\alpha]_D^{20} = -27.2$ ($c = 1.68$); $^1\text{H RMN}$ (200 MHz) δ 1.52-1.75 (m, 5 H), 2.17-2.34 (m, 2 H), 2.37 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 2.40-2.42 (m, 1 H), 6.07 (m, 1 H), 7.27 (m, 3 H, $J = 8.5$ Hz), 7.40 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz); $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ 21.1, 21.2, 22.1, 26.1, 29.1, 112.5, 124.4 (2 C), 125.5, 129.4 (2 C), 135.9, 138.6, 141.0, 153.0; **IR** (película): 2928, 2859, 1711, 1611, 1595, 1561, 1491, 1447, 1430, 1302, 1262, 1177, 1083, 1057, 806 cm^{-1} ; **EM** (ES) m/z (%): 745 $[2\text{M}+\text{H}]^+$, 373 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

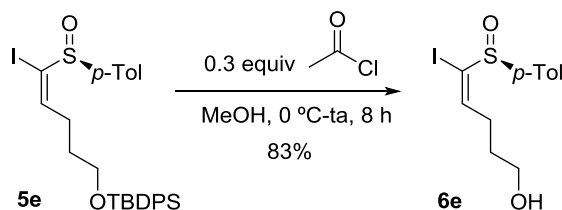
II.8.2.3.5 Síntesis de (-)-(S)-(E)-terc-Butil-[5-yodo-5-(p-tolilsulfinil)pent-4-eniloxi]difenílsilano, 5e.



A partir del estannano **3e** (6.14 g, 8.12 mmol, 1.0 equiv), y yodo (2.49 g, 9.82 mmol, 1.2 equiv), siguiendo el procedimiento general (45 min), se obtuvo el yoduro **5e**. La purificación cromatográfica (5-30% EtOAc-hexano) condujo a **5e** (4.20 g, 7.14 mmol, 88%) como un sólido blanco que fue recristalizado con EtOAc-hexano.

Datos de 5e: $R_f = 0.31$ (20% EtOAc-hexano); $\text{pf} = 77-79$ °C; $[\alpha]_D^{20} = -62.4$ ($c = 2.12$); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 1.07 (s, 9 H, *t*-Bu), 1.69-1.80 (m, 2 H, H-2), 2.39 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 2.70-2.92 (m, 2 H, H-3), 3.75 (td, 2 H, $J = 5.9, 1.6$ Hz, H-1), 6.85 (t, 1 H, $J = 7.9$ Hz, H-4), 7.27 (d, 2 H, $J = 7.9$ Hz), 7.36-7.46 (m, 8 H), 7.66-7.69 (m, 4 H); $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ 19.1, 21.5, 26.8, 30.4, 31.6, 62.6, 114.8, 124.3 (2 C), 127.7 (4 C), 129.7 (2 C), 129.8 (2 C), 133.5, 135.5 (4 C), 139.9, 141.6, 151.3; **IR** (KBr): 3065, 2890, 2930, 2858, 1631, 1428, 1111, 1058, 808, 704, 615, 508 cm^{-1} ; **EM** (ES) m/z (%): 611 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$; **Anal. calcd para** $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{IO}_2\text{SSi}$: C 57.13, H 5.65, S 5.45, I 21.56, Si 4.77; **encontrado**: C 57.32, H 5.71, S 5.36, I 21.67.

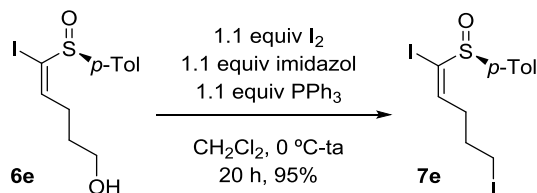
II.8.2.3.6 Síntesis de (-)-(S)-[(E)-5-Yodo-5-(p-tolilsulfinil)]pent-4-en-1-ol, 6e.



A una disolución fría (0 °C) de **5e** (4.203 g, 7.14 mmol, 1.0 equiv) en MeOH anhidro (43 mL), se añadió lentamente cloruro de acetilo (0.15 mL, 2.14 mmol, 0.3 equiv). Se dejó aumentar la temperatura de la reacción a temperatura ambiente y se agitó hasta observar la desaparición del sustrato de partida (TLC, 20 h). Se diluyó con CH₂Cl₂ y se añadió una disolución saturada de NaHCO₃. Las fases fueron separadas y la fase acuosa fue extraída con CH₂Cl₂ (3 veces). Los extractos orgánicos juntos se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El crudo así obtenido se purificó mediante cromatografía (30-80% EtOAc-hexano) para dar **6e** (2.06 g, 5.89 mmol, 83%) como un aceite incoloro.

Datos de 6e: R_f = 0.24 (80% EtOAc-hexano); $[\alpha]_D^{20}$ = -55.0 (c = 1.20); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 1.78 (quint, 2 H, J = 6.2 Hz, H-2), 2.38 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 2.62-2.74 (m, 1 H, 1 H-3), 2.89-3.02 (m, 1 H, 1 H-3), 3.70 (s ancho, 1 H, OH), 3.73 (t, 2 H, J = 5.9 Hz, H-1), 6.86 (dd, 1 H, J = 8.9, 7.1 Hz, H-4), 7.28 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.43 (d, 2 H, J = 8.1 Hz); $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ 21.5, 30.1, 31.4, 61.2, 114.2, 124.4 (2 C), 129.8 (2 C), 139.6, 141.8, 151.4; **IR** (película): 3401, 2920, 2868, 1594, 1489, 1444, 1084, 1053, 810 cm⁻¹; **EM** (ES) m/z (%): 723 [2M+Na]⁺, 373 [M+Na]⁺, 351 (100) [M+H]⁺; **Anal. calcd para** C₁₂H₁₅IO₂S: C 41.15, H 4.32, S 9.16, I 36.24; **encontrado:** C 41.06, H 4.24, S 9.27, I 36.48.

II.8.2.3.7 Síntesis de (-)-(S)-(E)-[1,5-Diyodo-1-(p-tolilsulfinil)]pent-1-eno, 7e.

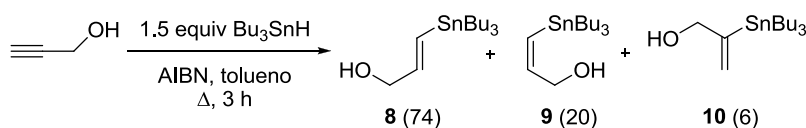


A una disolución fría (0 °C) de PPh₃ (1.44 g, 5.50 mmol, 1.10 equiv) e imidazol (374 mg, 5.50 mmol, 1.10 equiv) en CH₂Cl₂ (15 mL), se añadió gota a gota una disolución de I₂ (1.39 g, 5.50 mmol, 1.10 equiv) en CH₂Cl₂ (10 mL). La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 minutos y luego una disolución de **6e** (1.74 g, 4.96 mmol, 1.00 equiv) en CH₂Cl₂ (25 mL) se añadió gota a gota. Se dejó subir la temperatura hasta temperatura ambiente y se agitó a esa temperatura hasta observar la desaparición del material de partida (TLC, 20 h). El crudo se filtró en celita y se eliminó el disolvente a presión reducida. La purificación cromatográfica (5-50% EtOAc-

hexano) condujo a **7e** (2.17 g, 4.71 mmol, 95%) como un sólido blanco que fue recristalizado en EtOAc-hexano.

Datos de 7e: R_f = 0.25 (20% EtOAc-hexano); pf = 65-67 °C; $[\alpha]_D^{20}$ = -90.6 (c = 0.57); 1H RMN (300 MHz) δ 1.99-2.09 (m, 2 H, H-2), 2.38 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 2.68 (m, 1 H, 1 H-3), 2.87-2.99 (m, 1 H, 1 H-3), 3.16-3.30 (m, 2 H, H-1), 6.78 (dd, 1 H, J = 8.8, 7.0 Hz, H-4), 7.29 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.43 (d, 2 H, J = 8.1 Hz); ^{13}C RMN (75 MHz) δ 4.5 (C-1), 21.5, 32.1, 34.2, 116.3, 124.4 (2 C), 129.9 (2 C), 139.7, 141.9, 148.9; IR (KBr): 2019, 2846, 1593, 1427, 1219, 1086, 1058, 807 cm^{-1} ; EM (ES) m/z (%): 943 $[2M+Na]^+$, 483 $[M+Na]^+$, 461 (100) $[M+H]^+$; Anal. calcd para $C_{12}H_{14}I_2OS$: C 31.32, H 3.07, S 6.97, I 55.16; encontrado: C 31.25, H 3.34, S 6.76, I 55.27.

II.8.2.4 Síntesis de (*E*)-3-(Tributylestannil)prop-2-en-1-ol, **8**, y (*Z*)-3-(Tributylestannil)prop-2-en-1-ol, **9**.⁷⁸



Un matraz provisto de refrigerante de reflujo y agitador magnético se cargó con una disolución de alcohol propargílico (1.75 mL, 1.68 g, 30.00 mmol, 1.0 equiv) y 0.01 equiv de AIBN (48 mg, 0.30 mmol) en 15 mL de tolueno. La mezcla se calentó y cuando estuvo a reflujo se añadió gota a gota una disolución de 1.5 equiv de Bu_3SnH (12.1 mL, 13.10 g, 45.00 mmol) y 0.04 equiv de AIBN (192 mg, 1.20 mmol) en 22 mL de tolueno. La mezcla se calentó a reflujo durante 3 h y seguidamente se evaporó el disolvente a vacío obteniéndose una mezcla 74:20:6 de **8**, **9** y **10**. La purificación cromatográfica (2-20% EtOAc-hexano) condujo a 484 mg (1.39 mmol, 5%) de una mezcla 62:38 de **9** y **10**, 3.94 g (11.35 mmol, 39%) de una mezcla de los tres estannanos y 3.54 g (10.20 mmol, 34%) de **8**, todos ellos como aceites incoloros. Los datos espectroscópicos de **8** coinciden con los publicados en la bibliografía.

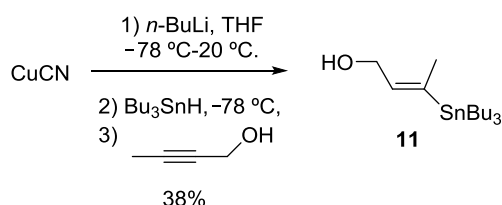
Datos de 8: R_f = 0.20 (10% EtOAc-hexano); 1H RMN (200 MHz) δ 0.87 (t, 9 H, J = 7.1 Hz, Me-*p*-Tol), 1.19-1.52 (m, 19 H), 4.15 (dd, 2 H, J = 6.0, 3.1 Hz, H-1), 6.10 (dd, 1 H, J = 17.1, 3.1 Hz, H-2), 6.22 (d, 1 H, J = 17.1 Hz, H-3).

⁷⁸ Jung, M. E.; Light, L. A. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 3851-3854.

II.8.2.5 Procedimiento general de adición de estannil cupratos de litio sobre alquinos.

A una disolución fría ($-78\text{ }^{\circ}\text{C}$) de 1.1-2.3 equiv de CuCN en THF anhidro (3 mL/mmol), se añadieron lentamente 2.1-4.6 equiv de *n*-BuLi. La mezcla se llevó a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se mantuvo a esa temperatura durante 3 minutos y luego fue llevada otra vez a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Estos ciclos de temperatura fueron repetidos hasta que una disolución homogénea de $\text{Bu}_2\text{Cu}(\text{CN})\text{Li}_2$ fue formada. La disolución del cuprato a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ fue tratada con 2.2-4.6 equiv de hidruro de tributilestaño, observándose formación de gases. Tras un periodo de 45 minutos se formó una disolución naranja del tri-*n*-butilestannilcuprato. A esta disolución generada se añadió lentamente a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ el alquino (1 equiv) y la mezcla se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ hasta observar la desaparición del sustrato de partida (CCF). La reacción fue hidrolizada a baja temperatura mediante adición rápida de metanol. Se añadió una disolución saturada de NH_4Cl y se dejó subir lentamente la temperatura hasta temperatura ambiente. La mezcla se añadió sobre agua en un embudo de extracción y se extrajo con Et_2O (3 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de NaCl y agua, se secaron sobre MgSO_4 anhidro y se filtraron. El disolvente fue eliminado a presión reducida y el crudo purificado por cromatografía en columna de gel de sílice empleando la mezcla apropiada de disolventes.

II.8.2.5.1 Síntesis de (*E*)-3-(Tributylstannil)but-2-en-1-ol, **11**.⁷⁹

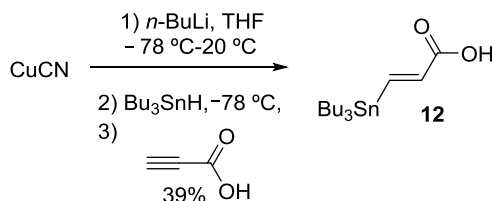


A partir de CuCN (98 mg, 1.1 mmol, 1.1 equiv), *n*-BuLi (1.6 M in hexano, 1.37 mL, 2.2 mmol, 2.1 equiv), hidruro de tributilestaño (0.59 mL, 2.2 mmol, 2.2 equiv) y 2-buten-1-ol (3.71 mL, 49.5 mmol, 1 equiv), siguiendo el procedimiento general se obtuvo **11**. La purificación cromatográfica (5-20% éter-hexano) condujo a **11** (136 mg, 0.38 mmol, 38%) como un aceite incoloro. Los datos espectroscópicos de **11** coinciden con los publicados en la bibliografía.

Datos de 11: $R_f = 0.26$ (20% éter-hexano); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 0.84-0.89 (m, 15 H), 1.28 (sext, 6 H, $J = 7.2\text{ Hz}$), 1.41-1.56 (m, 7 H), 1.86 (m, 3 H, Me), 4.23 (m, 2 H), 5.73 (m, 1 H).

⁷⁹ Lipshutz, B. H.; Clososki, G. C.; Chrisman, W.; Chung, D. W.; Ball, D. B.; Howell, J. *Org. Lett.* **2005**, 7, 4561-4564.

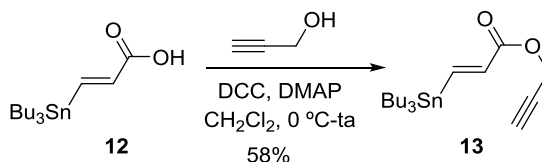
II.8.2.5.2 Síntesis del ácido (*E*)-3-(Tributilstannil)acrílico, **12**.¹⁰²



A partir de CuCN (206 mg, 2.3 mmol, 2.3 equiv), *n*-BuLi (2.9 mL, 4.6 mmol, 4.6 equiv), hidruro de tributilestaño (0.123 mL, 4.6 mmol, 4.6 equiv) y ácido propiólico (61 μL , 1.0 mmol, 1.0 equiv), siguiendo el procedimiento general se obtuvo **12**. La purificación cromatográfica (10-50% CH_2Cl_2 -hexano) condujo a **12** (141 mg, 0.39 mmol, 39%) como un aceite amarillo. Los datos espectroscópicos de **12** coinciden con los publicados en la bibliografía.

Datos 12: $R_f = 0.18$ (50% CH_2Cl_2 -hexano); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 0.89 (t, 9 H, $J = 7.3$ Hz), 0.91-1.01 (m, 6 H), 1.32 (sext, 6 H, $J = 7.3$ Hz), 1.46-1.57 (m, 6 H), 6.33 (d, 1 H, $J = 19.6$ Hz, C=CH), 7.90 (d, 1 H, $J = 19.5$ Hz, C=CH).

II.8.2.6 Síntesis de (*E*)-Prop-2-ynil 3-(tributilstannil)acrilato, **13**.

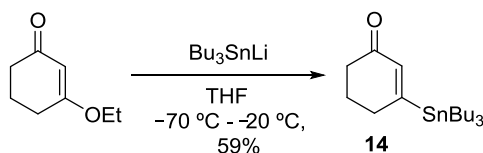


A una disolución de alcohol propargílico (7 μL , 0.13 mmol, 1.0 equiv) en CH_2Cl_2 (6 mL/mmol) se añadió DCC (29 mg, 0.14 mmol, 1.1 equiv) y DMAP (2 mg, 0.013 mmol, 0.1 equiv) y se enfrió a 0 °C. A esa temperatura se añadió gota a gota una disolución de **12** (50 mg, 0.14 mmol, 1.0 equiv) en CH_2Cl_2 (4 mL/mmol). La mezcla se dejó calentarse lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó hasta la desaparición del sustrato de partida (CCF, 20 horas). Una vez completada la reacción, se filtró por celita y el disolvente se eliminó a presión reducida generando un crudo que tras purificación cromatográfica (5-10% EtOAc-hexano), condujo a **13** (30 mg, 0.075 mmol, 58%) como un aceite amarillo.

Datos de 13: $R_f = 0.28$ (5% EtOAc-hexano); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 0.86 (t, 9 H, $J = 7.3$ Hz), 0.91-0.97 (m, 6 H), 1.22-1.35 (m, 6 H), 1.42-1.53 (m, 6 H), 2.47 (t, 1 H, $J = 2.4$ Hz, alquino), 6.31 (d, 1 H, $J = 19.1$ Hz, C=CH), 7.82 (d, 1 H, $J = 19.5$ Hz, C=CH); $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ 9.6, 13.6, 27.2, 28.9, 34.9, 51.9, 74.8, 135.3, 155.1, 164.0; IR (película): 3313, 2957, 2928, 2872, 2853, 2119, 1731, 1587, 1456, 1376, 1309, 1244, 1199, 1148, 1072, 1027, 996, 875 cm^{-1} ; EM (ES) m/z (%): 401 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

¹⁰² Blaskovich, M. A.; Kanh, M. J. *Org. Chem.* **1998**, 63, 1119-1125.

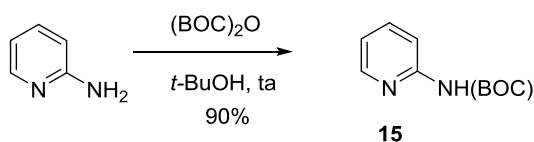
II.8.2.7 Síntesis de 3-(Tributilestannil)ciclohex-2-enona, **14**.⁸¹



A una disolución fría (0 °C) de *i*-Pr₂NH (0.62 mL, 4.4 mmol, 1.1 equiv) en THF (1.2 mL/mmol de *i*-Pr₂NH) se añadió lentamente *n*-BuLi (1.6 M en hexano, 2.75 mL, 4.4 mmol, 1.1 equiv). La mezcla se agitó bajo argón durante 5 minutos y se añadió Bu₃SnH (1.18 mL, 4.4 mmol, 1.1 equiv) generando una disolución amarilla que se agitó durante 15 minutos y se enfrió a -70 °C. A esta temperatura, se añadió una disolución de 3-etoxi-ciclohexenona (0.58 mL, 4.0 mmol, 1.0 equiv) en THF anhidro (0.3 mL/mmol de ciclohexenona), la reacción se dejó calentar gradualmente a -20 °C, y se agitó a esta temperatura durante 1 h. Después se hidrolizó con una disolución saturada de NH₄Cl, se añadió agua y se diluyó con éter. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con éter (3 veces), los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El crudo de la reacción se purificó por cromatografía en gel de sílice (2-6% EtOAc-hexano) generando **14** (858 mg, 2.37 mmol, 59%) como un aceite amarillo. Los datos espectroscópicos de **14** coinciden con los publicados en la bibliografía.

Datos de 14: *R*_f = 0.29 (10% EtOAc-hexano); ¹H RMN (300 MHz) δ 0.87 (t, 9 H, *J* = 7.2 Hz), 0.93-0.99 (m, 6 H), 1.29 (sext, 6 H, *J* = 7.0 Hz), 1.42-1.53 (m, 6 H), 1.93-2.01 (m, 2 H), 2.36-2.41 (m, 2 H), 2.45-2.49 (m, 2 H), 6.09-6.34 (m, 1 H, *J*_{Sn-H} = 56.0 Hz, C=CH).

II.8.2.8 Síntesis de 2-[*N*-(*terc*-Butoxicarbonil)amino]piridina, **15**.¹⁰³



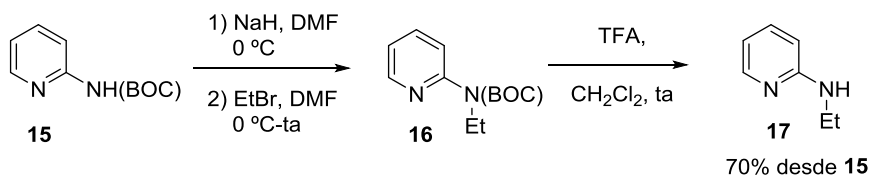
A una disolución de (BOC)₂O (3.00 g, 13.7 mmol, 1.2 equiv) en *t*-BuOH (6 mL/mmol) a temperatura ambiente se añadió 2-aminopiridina (1.078 g, 11.45 mmol, 1.0 equiv). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta observar la desaparición del sustrato de partida (CCF, 20 h) y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (5-20% EtOAc-hexano) para dar **15** (2.053 g, 12.36 mmol, 90%), como un sólido blanco. Los datos espectroscópicos de **15** coinciden con los publicados en la bibliografía.

⁸¹ Laborde, E.; Lesheski, L. E.; Kiely, J. S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 1837-1840.

¹⁰³ Krein, D. M.; Lowary, T. L. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 4965-4967.

Datos de 15: R_f = 0.33 (20% EtOAc-hexano); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 1.51 (s, 9 H), 6.90-6.95 (m, 1 H), 7.60-7.67 (m, 1 H), 7.76 (s ancho, 1 H, NH), 7.92 (d, 1 H, J = 8.3 Hz), 8.23 (d, 1 H, J = 4.8 Hz).

II.8.2.9 Síntesis de 2-Etilaminopiridina, **17**.¹⁰³



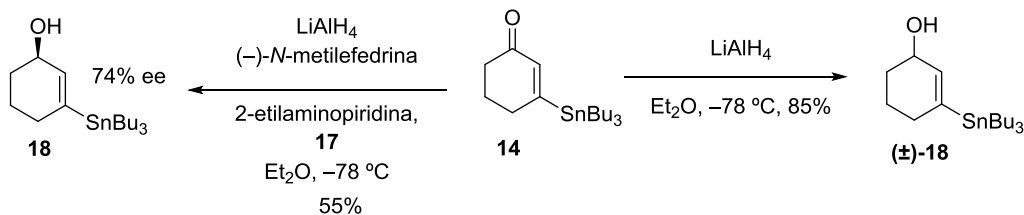
A una disolución a 0 °C de **15** (2.053 g, 12.36 mmol, 1.0 equiv) en DMF (3 mL/mmol), se añadió NaH (692 mg, 17.30 mmol, 1.4 equiv) y se agitó a esa temperatura durante 30 minutos. Transcurrido ese tiempo se añadió EtBr (1.1 mL, 14.83 mmol, 1.2 equiv) gota a gota y se dejó subir gradualmente la temperatura hasta temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción hasta observar la desaparición del sustrato de partida (CCF, 18 h), se hidrolizó con agua, se extrajo con Et₂O (3 veces), se lavó con HCl 10% (3 veces), se llevó la fase acuosa a pH básico con Na₂CO₃ y se extrajo la fase acuosa con Et₂O (3 veces). Los extractos orgánicos juntos se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y rotaron para generar **16** como un crudo que se empleó en la siguiente reacción sin purificación. Los datos espectroscópicos de **16** coinciden con los publicados en la bibliografía.

Datos de 16: R_f = 0.57 (20% EtOAc-hexano); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 1.17 (t, 3 H, J = 7.8 Hz), 1.46 (s, 9 H), 3.92 (q, 2 H, J = 7.8 Hz), 6.93-6.97 (m, 1 H), 7.52-7.59 (m, 2 H), 8.31-8.34 (m, 1 H).

A una disolución de **16** (1.944 g, 10.125 mmol, 1.0 equiv) en CH₂Cl₂ (1 mL/mmol) a temperatura ambiente, se añadió TFA (1 mL/mmol) gota a gota. La mezcla se agitó hasta la desaparición del sustrato de partida (CCF, 18 h). Se enfrió a 0 °C y se llevó a pH = 12 con una disolución 3 N de NaOH, se extrajo con Et₂O (3 veces), las fases orgánicas juntas se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo así obtenido, se purificó por cromatografía en gel de sílice (20-60% EtOAc-hexano) para dar lugar a **17** (867 mg, 7.106 mmol, 70%) como un aceite incoloro. Los datos espectroscópicos de **17** coinciden con los publicados en la bibliografía.

Datos de 17: R_f = 0.28 (50% EtOAc-hexano); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 1.15 (t, 3 H, J = 7.3 Hz), 1.46 (s, 9 H), 3.92 (quint ap, 2 H, J = 7.3 Hz), 4.82 (s ancho, 1 H, NH), 6.27 (d, 1 H, J = 8.3 Hz), 6.43-6.47 (m, 1 H), 7.28-7.33 (m, 1 H), 7.99 (d, 1 H, J = 4.8 Hz).

II.8.2.10 Síntesis de (±)-(R)-3-(Tributilestannil)ciclohex-2-en-1-ol, (±)-18 y (+)-(R)-3-(Tributilestannil)ciclohex-2-en-1-ol, 18.



Sobre una suspensión de LiAlH_4 (12 mg, 0.332 mmol, 0.55 equiv) en Et_2O (7.5 mL/mmol) a -30°C , se añadió gota a gota una disolución de **14** (213 mg, 0.59 mmol, 1.0 equiv). La temperatura se dejó subir gradualmente hasta 0°C , y la reacción se mantuvo bajo agitación a esa temperatura hasta observar la desaparición del sustrato de partida (CCF, 1 h). Una vez completada se hidrolizó cuidadosamente con 3 mL de una mezcla 1:1 de NH_4Cl saturado y agua destilada, se filtró por celita con EtOAc , se secó sobre MgSO_4 , se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (2-50% EtOAc -hexano) para dar (±)-**18** (180 mg, 0.49 mmol, 85%) como un aceite incoloro.

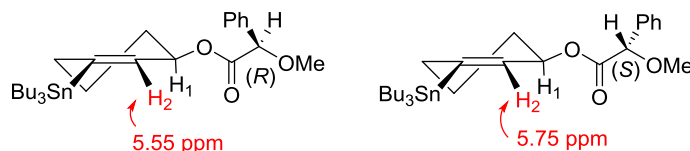
En un matraz bajo argón cargado con Et_2O (5 mL/mmol enona), se añadió lentamente LiAlH_4 (76 mg, 2.01 mmol, 3.3 equiv) para generar una suspensión. Sobre esta suspensión se añadió una disolución de (-)-N-metilefedrina (393 mg, 2.2 mmol, 3.6 equiv) en Et_2O (3 mL/mmol enona). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 h y sobre ella se añadió una disolución de 2-etilaminopiridina (537 mg, 4.40 mmol, 7.2 equiv) en Et_2O (3 mL/mmol). El reflujo se mantuvo durante 1 h y después la mezcla se llevó a -78°C . A esta temperatura, una disolución de la enona **14** (220 mg, 0.61 mmol, 1.0 equiv) en Et_2O (1 mL/mmol) fue añadida gota a gota. La mezcla resultante se agitó a -78°C hasta observar la desaparición del sustrato de partida (CCF) y fue hidrolizada a baja temperatura con metanol. La mezcla se dejó calentar gradualmente hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se agitó durante 45 minutos con una disolución 1.0 M de la sal de Rochelle. Se separaron las fases, la fase acuosa se extrajo con éter dos veces y las fases orgánicas juntas se lavaron con una disolución acuosa 10% de HCl , una disolución saturada de NaHCO_3 y finalmente con una disolución saturada de NaCl . Se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para generar un crudo que se purificó por cromatografía (2-50% EtOAc -hexano) para dar **18** (130 mg, 0.33 mmol, 55%) como un aceite incoloro.

Datos de 18: $R_f = 0.26$ (10% EtOAc -hexano); $[\alpha]_D^{20} = +31.1$ ($c = 0.55$); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 0.73-0.95 (m, 6 H), 0.85 (t, 9 H, $J = 7.1$ Hz), 1.26 (sext, 6 H, $J = 7.2$ Hz), 1.39-1.47 (m, 6 H), 1.50-1.60 (m, 2 H), 1.63-1.72 (m, 1 H), 1.82-1.90 (m, 1 H), 2.01-2.19 (m, 2 H), 4.10 (br s, 1 H, H-1), 5.71-5.93 (m, 1 H, $J_{\text{Sn-H}} = 64.6$ Hz, H-2); $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ 8.8, 13.6, 20.3, 27.3, 29.1, 31.8, 32.1, 66.5, 139.4, 145.1; IR (película): 3307, 2956, 2926, 2871, 2855, 1464, 1418, 1376,

1341, 1291, 1180, 1156, 1068, 1012, 963, 941, 906, 863, 688, 661 cm^{-1} ; **HRMS** (ES) calcd para $\text{C}_{18}\text{H}_{36}\text{NaOSn}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 411.1686; **encontrado**: 411.1679.

II.8.2.10.1 Determinación de la configuración absoluta de 18.

Para determinar la configuración absoluta de **18**, se llevó a cabo la síntesis de los metoxifenil acetatos. A una disolución fría (0 °C) de **18** (7 mg, 0.019 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL/mmol), se añadió ácido (+)-2-metoxi-2-fenilacético (3.5 mg, 0.021 mmol, 1.1 equiv), DMAP (1 mg, 0.009 mmol, 0.5 equiv) y DCC (4.3 mg, 0.021 mmol, 1.1 equiv). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó hasta observar la desaparición del sustrato de partida (TLC). La mezcla se filtró y se añadió agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (dos veces). La fase orgánica se lavó con disolución saturada de NaCl y se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación cromatográfica del crudo (1-5% EtOAc-hexano) condujo a (+)-(*R*)-3-(tributilestannil)ciclohex-2-enil-(*S*)-2-metoxi-2-fenilacetato (5 mg, 0.0009 mmol) como un aceite incoloro con 74% ee. En un experimento idéntico con ácido (\pm)-2-metoxi-2-fenilacético se obtuvo una mezcla de (*R*)-3-(tributilestannil)ciclohex-2-enil-(*S*)-2-metoxi-2-fenilacetato and (*R*)-3-(tributilestannil)ciclohex-2-enil-(*R*)-2-metoxi-2-fenilacetato. Estudios previos han demostrado que en el fragmento $\text{L}_2\text{L}_1\text{CH-CO-CHPh-OMe}$, la conformación preferida es aquella donde los enlaces C-OMe, C=O y C1-H₁ se disponen en el mismo plano.⁸³ En el (*R*)-2-metoxi-2-fenilacetato el protón H₂ aparece a campo más alto debido al efecto apantallante del grupo fenilo.



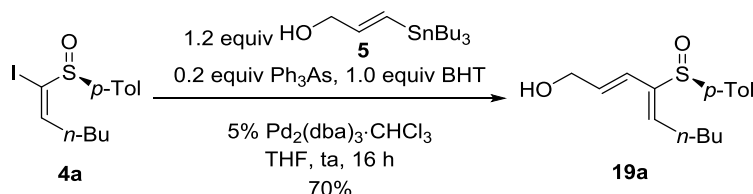
Datos de (+)-(*R*)-3-(tributilestannil)ciclohex-2-enil-(*S*)-2-metoxi-2-fenilacetato (74% ee): R_f = 0.48 (10% EtOAc-hexano); $[\alpha]_D^{20}$ = +6.1 (c = 0.72); **^1H RMN** (300 MHz) δ 0.74-0.97 (m, 6 H), 0.87 (t, 9 H, J = 7.2 Hz), 1.28 (sext, 6 H, J = 7.1 Hz), 1.40-1.54 (m, 9 H), 1.66-1.75 (m, 1 H), 2.01-2.22 (m, 2 H), 3.41 (s, 3 H, MeO), 4.75 (s, 1 H), 5.25 (m, 1 H, H-1), 5.75 (m, 1 H, $J_{\text{Sn-H}}$ = 61.2 Hz), 7.29-7.37 (m), 7.41-7.45 (m); **^{13}C RMN** (100 MHz) δ 9.0, 13.7, 19.9, 27.3, 28.1, 29.1, 31.6, 57.3, 69.7, 82.7, 127.2, 128.5, 128.6, 134.1, 136.5, 148.6, 170.5; **IR** (película): 2927, 1746, 1455, 1249, 1174, 1115, 1018, 913, 696 cm^{-1} ; **HRMS** (ES) calcd para $\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{NaO}_3\text{Sn}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 559.2210; **encontrada**: 559.2229.

⁸³ Latypov, S. K.; Seco, J. M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8569-8577.

II.8.2.11 Procedimiento general de síntesis de hidroxi 4-sulfinil butadienos.

A una disolución de yodo vinil sulfóxido en THF anhidro (10 mL/mmol de sulfóxido), a temperatura ambiente, se adicionaron 1.2-5.0 equiv del estannano, 1.0 equiv de 2,6-di-*terc*-butil-4-metilfenol (BHT) y 0.1-0.4 equiv de Ph₃As. Se borboteó argón en la disolución durante 10 min y seguidamente se añadieron 0.025-0.10 equiv de Pd₂(dba)₃·CHCl₃. El sistema se cerró con un septum y se agitó bajo atmósfera de argón hasta observar la desaparición del yoduro de partida. Finalizada la reacción se eliminó el disolvente a vacío y el crudo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando la mezcla apropiada de eluyentes. Generalmente la desactivación de la gel de sílice con 1-2% de Et₃N resultó en la obtención de productos menos coloreados.

II.8.2.11.1 Síntesis de (–)-(R)-4-(*p*-Tolilsulfinil)nona-2-(*E*)-4-(*Z*)-dien-1-ol, **8a**.^{20b}

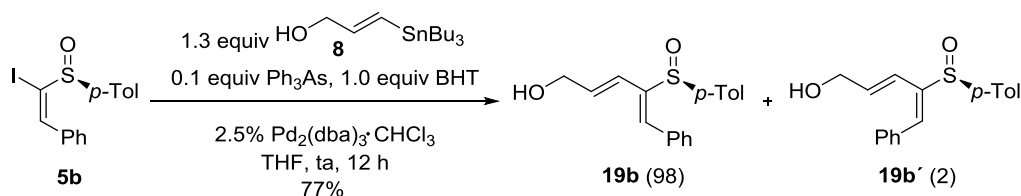


A partir del yoduro **4a** (2.25 g, 6.40 mmol, 1.0 equiv), con (*E*)-3-(tributylstannil)prop-2-en-1-ol **5** (2.67 g, 7.68 mmol, 1.2 equiv), BHT (1.41 g, 6.40 mmol, 1.0 equiv), Ph₃As (196 mg, 0.64 mmol, 0.10 equiv) y Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (166 mg, 0.16 mmol, 0.025 equiv), siguiendo el procedimiento general (16 h), se obtuvo el dieno **19a**. La purificación cromatográfica (5-80% EtOAc-hexano) condujo a 1.35 g de **19a** como un aceite marrón. Una segunda purificación (10-50% EtOAc-CH₂Cl₂) condujo a 1.25 g (4.48 mmol, 70%) de **19a** como un aceite amarillo. Los datos espectroscópicos de **19a** coinciden con los publicados en la bibliografía.

Datos de 19a: *R*_f = 0.20 (80% EtOAc-hexano); ¹H RMN (300 MHz) δ 0.94 (t, 3 H, *J* = 7.1 Hz, Me-*n*-Bu), 1.37-1.55 (m, 4 H, *n*-Bu), 1.61 (s ancho, 1 H, OH), 2.37 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 2.51 (m, 1 H, H-6), 2.70 (m, 1 H, H-6), 4.07 (t, 2 H, *J* = 5.2 Hz, H-1), 6.06 (d, 1 H, *J* = 16.0 Hz, H-3), 6.15 (dt, 1 H, *J* = 15.7, 4.8 Hz, H-2), 6.24 (t, 1 H, *J* = 7.9 Hz, H-5), 7.26 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, *p*-Tol), 7.40 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, *p*-Tol).

²⁰ (b) Paley, R. S.; de Dios, A.; Estroff, L. A.; Lafontaine, J. A.; Montero, C.; McCulley, D. J.; Rubio, M. B.; Ventura, M. P.; Weers, H. L.; Fernández de la Pradilla, R.; Castro, S.; Dorado, R.; Morente, M. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6326-6343.

II.8.2.11.2 Síntesis de (-)-(S)-5-Fenil-4-(p-tolilsulfinil)penta-2-(E)-4-(Z)-dien-1-ol, **19b**.^{17d}



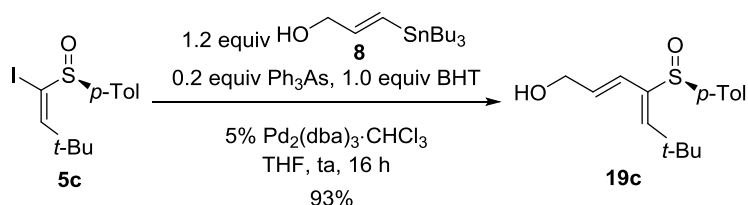
A partir del yoduro **5b** (5.06 g, 13.74 mmol, 1.0 equiv), con (*E*)-3-(tributylestannil)prop-2-en-1-ol **8** (6.20 g, 17.86 mmol, 1.3 equiv), BHT (3.03 g, 13.74 mmol, 1.0 equiv), Ph_3As (421 mg, 1.37 mmol, 0.1 equiv) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (356 mg, 0.34 mmol, 0.025 equiv), siguiendo el procedimiento general (12 h), se obtuvo una mezcla 98:2 de **19b** y del dieno isomerizado **19b'**. La purificación cromatográfica (5-80% EtOAc-hexano) condujo a 3.10 g (10.39 mmol, 76%) de **19b**, y 57 mg (0.19 mmol, 1%) de **19b'** ambos como sólidos de color marrón pálido que fueron recristalizados de EtOAc-hexano.

Datos de 19b: $R_f = 0.30$ (80% EtOAc-hexano); $\text{pf} = 123\text{-}125\text{ }^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{20} = -377.1$ ($c = 0.55$); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 1.64 (s ancho, 1 H, OH), 2.37 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 4.14 (t, 2 H, $J = 5.4$ Hz, H-1), 6.25 (dq, 1 H, $J = 15.6, 1.0$ Hz, H-3), 6.35 (dt, 1 H, $J = 15.6, 4.7$ Hz, H-2), 7.26 (m, 3 H), 7.34-7.43 (m, 5 H), 7.51 (m, 2 H); $^{13}\text{C RMN}$ (50 MHz) δ 21.3 (Me-*p*-Tol), 63.1 (C-1), 121.9, 124.5 (2 C), 128.6 (2 C), 129.0, 129.9 (2 C), 130.0 (2 C), 134.0, 135.1, 135.3, 140.8, 143.1, 153.7; **IR** (KBr): 3357, 3051, 2897, 2833, 1638, 1489, 1445, 1422, 1353, 1285, 1204, 1176, 1106, 1076, 1026, 1013, 959, 928, 910, 890, 810, 774, 758 cm^{-1} ; **EM** (ES) m/z (%): 619 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$, 597 $[2\text{M}+\text{H}]^+$, 321 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 299 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$; **Anal. calcd para** $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{S}$: C 72.45, H 6.08, S 10.75; **encontrado**: C 72.75, H 6.17, S 10.46.

Datos de 19b': $R_f = 0.23$ (50% EtOAc-hexano); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 1.60 (s ancho, 1 H, OH), 2.34 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 4.13 (dd, 2 H, $J = 5.1, 1.7$ Hz, H-1), 6.15 (dt, 1 H, $J = 16.3, 5.1$ Hz, H-2), 6.41 (ddd, 1 H, $J = 16.3, 2.9, 1.5$ Hz, H-3), 7.21 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz), 7.26-7.38 (m, 4 H), 7.42 (m, 2 H), 7.53 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz); $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ 21.4 (Me-*p*-Tol), 63.0 (C-1), 121.2, 125.9 (2 C), 128.6 (2 C), 128.7, 129.6 (2 C), 129.9 (2 C), 130.3, 134.6, 135.5, 140.3, 140.7, 141.9; **EM** (ES) m/z (%): 597 $[2\text{M}+\text{H}]^+$, 299 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^{17d} (d) Fernández de la Pradilla, R.; Tortosa, M.; Castellanos, E.; Viso, A.; Baile, R. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1517-1533.

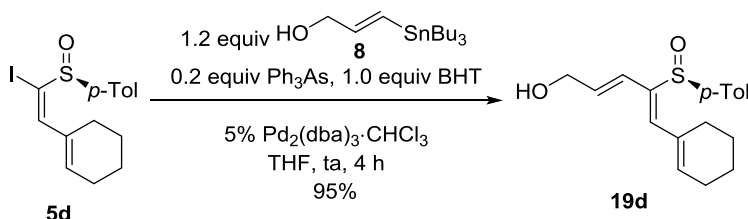
II.8.2.11.3 Síntesis de (-)-(S)-6,6-Dimetil-4-(p-tolilsulfinil)hepta-2-(E)-4-(Z)-dien-1-ol, 19c.



A partir del yoduro **5c** (273 mg, 0.78 mmol, 1.0 equiv), con (*E*)-3-(tributylestannil)prop-2-en-1-ol **8** (347 mg, 1.0 mmol, 1.3 equiv), BHT (172 g, 0.78 mmol, 1.0 equiv), Ph₃As (48 mg, 0.15 mmol, 0.2 equiv) y Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (40 mg, 0.039 mmol, 0.05 equiv), siguiendo el procedimiento general (16 h), se obtuvo el dieno **19c**. La purificación cromatográfica (5-80% EtOAc-hexano) condujo a **19c** impuro como un aceite marrón. Una segunda purificación (2-80% EtOAc-CH₂Cl₂) condujo a 201 mg (0.72 mmol, 93%) de **19c** como un aceite marrón.

Datos de 19c: *R*_f = 0.22 (50% EtOAc-hexano); [α]_D²⁰ = -115.8 (*c* = 0.84); ¹H RMN (300 MHz) δ 1.36 (s, 9 H, *t*-Bu), 2.35 (s ancho, 1 H, OH), 2.37 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 3.99 (d, 2 H, *J* = 4.8 Hz, H-1), 5.95 (d, 1 H, *J* = 15.6 Hz, H-3), 6.05 (dt, 1 H, *J* = 15.6, 4.8 Hz, H-2), 6.36 (s, 1 H, H-5), 7.26 (d, 2 H, *J* = 8.5 Hz), 7.42 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz); ¹³C RMN (75 MHz) δ 21.3, 32.2 (3 C), 34.7, 63.1, 123.2, 124.8 (2 C), 129.8 (2 C), 133.9, 139.2, 140.3, 140.5, 148.9; IR (película): 3391, 2961, 2901, 2867, 1645, 1596, 1492, 1364, 1260, 1101, 1080, 1029, 809 cm⁻¹; EM (ES) *m/z* (%): 579 [2M+Na]⁺, 557 [2M+1]⁺, 317 [M+K]⁺, 301 [M+Na]⁺, 279 [M+1]⁺.

II.8.2.11.4 Síntesis de (-)-(S)-5-(Ciclohexen-1-il)-4-(p-tolilsulfinil)penta-2-(E)-4-(Z)-dien-1-ol, 19d.

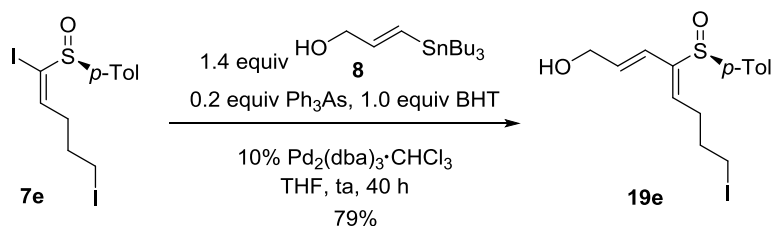


A partir del yoduro **5d** (129 mg, 0.35 mmol, 1.0 equiv), con (*E*)-3-(tributylestannil)prop-2-en-1-ol **8** (156 mg, 0.45 mmol, 1.3 equiv), BHT (77 mg, 0.35 mmol, 1.0 equiv), Ph₃As (21 mg, 0.07 mmol, 0.20 equiv) y Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (18 mg, 0.017 mmol, 0.05 equiv), siguiendo el procedimiento general (4 h), se obtuvo el dieno **19d**. La purificación cromatográfica (1-50% EtOAc-hexano) condujo a 101 mg (0.33 mmol, 95%) de **19d** como un aceite marrón.

Datos de 19d: *R*_f = 0.11 (60% EtOAc-hexano); [α]_D²⁰ = -10.9 (*c* = 1.28); ¹H RMN (300 MHz) δ 1.53-1.78 (m, 6 H), 2.21-2.26 (m, 2 H), 2.37 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 4.07 (d, 2 H, *J* = 3.8 Hz, H-1), 6.05-6.08 (m, 1 H), 6.13-6.16 (m, 2 H), 6.68 (s, 1 H), 7.26 (d, 2 H, *J* = 8.4 Hz), 7.42 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz); ¹³C RMN (75 MHz) δ 21.3, 21.5, 22.5, 26.4, 29.5, 63.3, 122.9, 124.6 (2 C), 129.8

(2 C), 133.2, 134.1, 137.2, 138.5, 139.1, 140.1, 140.4; **IR** (película): 3436, 2928, 2859, 1638, 1491, 1448, 1178, 1080, 1033, 1013, 809 cm^{-1} ; **EM** (ES) m/z (%): 341 $[\text{M}+\text{K}]^+$, 325 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 303 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

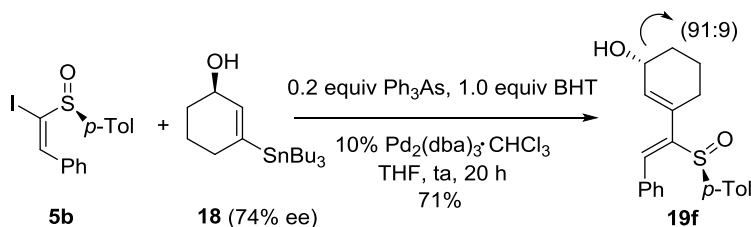
II.8.2.11.5 Síntesis de (–)-(S)-8-Iodo-4-(p-tolilsulfinil)octa-2-(E)-4-(Z)-dien-1-ol, 19e.



A partir de **7e** (1.145 g, 2.48 mmol, 1.0 equiv), el estannano **8** (1.207 g, 3.48 mmol, 1.4 equiv), Ph_3As (150 mg, 0.50 mmol, 0.2 equiv), BHT (546 mg, 2.49 mmol, 1.00 equiv) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (259 mg, 0.25 mmol, 0.1 equiv), siguiendo el procedimiento general, se obtuvo el dieno **19e**. La purificación cromatográfica (30-90% EtOAc-hexano) condujo a **19e** (765 mg, 1.96 mmol, 79%) como un sólido blanco que fue recristalizado con EtOAc-hexano.

Datos de 19e: R_f = 0.27 (80% EtOAc-hexano); pf = 69-71 $^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{20} = -119.6$ ($c = 1.01$); ^1H RMN (300 MHz) δ 2.03 (quint, 2 H, $J = 6.9$ Hz, H-7), 2.37 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 2.62 (sext, 1 H, $J = 7.4$ Hz, 1 H-6), 2.38 (sext, 1 H, $J = 7.4$ Hz, H-6), 3.16-3.29 (m, 2 H, H-8), 4.07 (d, 2 H, $J = 4.4$ Hz, 2 H), 6.04-6.19 (m, 3 H), 7.27 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz), 7.41 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz); ^{13}C RMN (75 MHz) δ 5.1 (C-8), 21.3, 29.6, 32.8, 63.0, 121.3, 124.2 (2 C), 129.9 (2 C), 134.2, 135.5, 139.3, 140.9, 143.7; **IR** (KBr): 3391, 2921, 2857, 1595, 1491, 1445, 1222, 1081, 1040, 809 cm^{-1} ; **EM** (ES) m/z (%): 803 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$, 781 $[2\text{M}+\text{H}]^+$, 413 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 391 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$; **Anal. calcd para** $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{IO}_2\text{S}$: C 46.16, H 4.91, S 8.22, I 32.52; **encontrado**: C 45.93, H 4.83, S 8.17, I 32.71.

II.8.2.11.6 Síntesis de (–)-(R,S₃)-3-[(Z)-2-Fenil-1-(p-tolilsulfinil)vinil]ciclohex-2-en-1-ol, 19f.

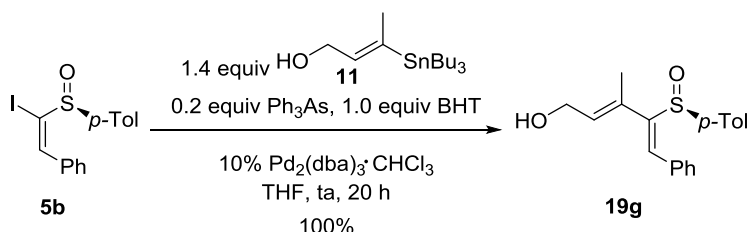


A partir de **5b** (88 mg, 0.24 mmol, 1.0 equiv), el estannano **18** (137 mg, 0.35 mmol, 1.5 equiv), Ph_3As (14 mg, 0.048 mmol, 0.2 equiv), BHT (53 mg, 0.24 mmol, 1.0 equiv) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (24 mg, 0.024 mmol, 0.1 equiv), siguiendo el procedimiento general (20 h), se obtuvo el dieno **19f**. La purificación cromatográfica (1-80% EtOAc-hexano) condujo a **19f** (58 mg, 0.17 mmol, 71%) como una mezcla 91:9 de diastereómeros, epímeros en el estereocentro

alílico. Este resultado pone de manifiesto que cierta resolución cinética parcial está teniendo lugar en el acoplamiento de Stille.

Datos de 19f: $R_f = 0.28$ (80% EtOAc-hexano); $[\alpha]^{20}_D = -143.0$ ($c = 0.82$); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 1.36-1.61 (m, 4 H), 1.69-1.82 (m, 1 H), 2.04-2.12 (m, 1 H), 2.37 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 4.07-4.11 (m, 1 H, H-1), 5.86-5.87 (m, 1 H, H-2), 7.13 (s, 1 H), 7.22-7.25 (m, 2 H), 7.35-7.40 (m, 5 H), 7.53-7.55 (m, 2 H); $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ 19.1, 21.3, 29.6, 30.8, 65.5, 124.5 (2 C), 128.4 (2 C), 128.7, 129.4 (2 C), 129.8 (2 C), 132.6, 133.9, 134.8, 137.8, 139.3, 140.5, 146.6; **IR** (película): 3386, 3053, 2934, 2860, 1595, 1491, 1446, 1341, 1266, 1215, 1179, 1080, 1036, 1014, 984, 961, 915, 809, 751, 735, 696 cm^{-1} ; **HRMS** (ES) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{NaO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 361.1238; **encontrada**: 361.1235 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

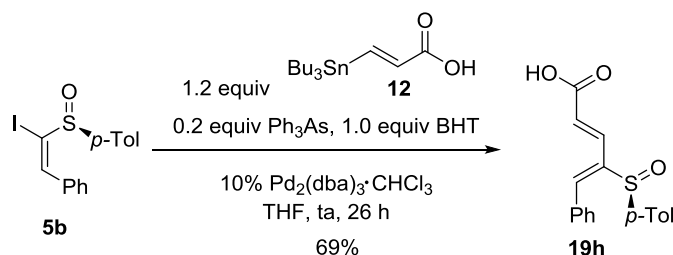
II.8.2.11.7 Síntesis de (-)-(S)-3-Metil-5-fenil-4-(*p*-tolilsulfinil)penta-2-(E)-4-(Z)-dien-1-ol, 19g.



A partir de **5b** (51 mg, 0.14 mmol, 1.0 equiv), el estannano **11** (69 mg, 0.19 mmol, 1.4 equiv), Ph_3As (8 mg, 0.028 mmol, 0.1 equiv), BHT (31 mg, 0.14 mmol, 1.0 equiv) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (15 mg, 0.014 mmol, 0.1 equiv), siguiendo el procedimiento general (20 h), se obtuvo el dieno **19g**. La purificación cromatográfica (20-80% EtOAc-hexano) condujo a **19g** (43 mg, 0.14 mmol, 100%) como un aceite marrón.

Datos de 19g: $R_f = 0.31$ (80% EtOAc-hexano); $[\alpha]^{20}_D = -218.5$ ($c = 0.82$); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 1.63 (s, 3 H, Me), 2.36 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 4.09 (dm, 2 H, $J = 6.5$ Hz, H-1), 5.73 (tq, 1 H, $J = 6.6, 1.3$ Hz, H-2), 7.13 (s, 1 H, H-5), 7.23 (d, 2 H, $J = 7.2$ Hz), 7.35-7.43 (m, 5 H), 7.42 (d, 2 H, $J = 7.2$ Hz); $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ 17.6 (Me), 21.2 (Me), 58.9 (C-1), 124.4 (2 C), 128.5 (2 C), 128.7, 129.6 (2 C), 129.8 (2 C), 131.9, 132.7, 133.9, 137.7, 139.2, 140.6, 147.9; **IR** (película): 3420, 3016, 2920, 1624, 1491, 1445, 1287, 1081, 1028, 1010, 809, 752, 697, 628, 572, 495 cm^{-1} ; **EM** (ES) m/z (%): 313 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 335 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 625 $[\text{2M}+\text{H}]^+$, 647 (100) $[\text{2M}+\text{Na}]^+$; **Anal. calcd para** $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{S}$: C 73.04, H 6.45, S 10.26; **encontrado**: C 73.12, H 6.52, S 10.45.

II.8.2.11.8 Síntesis del ácido (S)-5-Fenil-4-(p-tolilsulfinil)penta-2-(E)-4-(Z)-dienoico, 19h.



A partir de **5b** (44 mg, 0.12 mmol, 1.0 equiv), el estannano **12** (50 mg, 0.14 mmol, 1.2 equiv), Ph_3As (7 mg, 0.0204 mmol, 0.2 equiv), BHT (26 mg, 0.12 mmol, 1.0 equiv) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (12 mg, 0.012 mmol, 0.1 equiv), siguiendo el procedimiento general (26 h), se obtuvo **19h**. La purificación cromatográfica (50-100% EtOAc-hexano) condujo a **19h** (26 mg, 0.083 mmol, 69%) como un aceite marrón. El producto no pudo ser caracterizado completamente debido a que descomponía a temperatura ambiente y por ello debía ser empleado en la siguiente reacción de esterificación del ácido con immediatez.

Datos de 19h: $R_f = 0.11$ (EtOAc); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 2.37 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 6.42 (d, 1 H, $J = 16.1$ Hz), 7.24-7.27 (m, 2 H), 7.39-7.46 (m, 7 H), 7.56-7.58 (m, 2 H); **EM** (ES) m/z (%): 312 $[\text{M}+1]^+$.

II.8.2.12 Procedimiento general de síntesis de éteres propargílicos de hidroxí 4-sulfinil butadienos.

A una disolución del hidroxí 4-sulfinil butadieno en CH_2Cl_2 (10 mL/mmol de sulfóxido), se añadió bromuro de propargilo (3-5 equiv, 80%), hidróxido de benciltrimetilamonio (Tritón B, 0.2 equiv, 40%) y una disolución acuosa al 60% de NaOH (10 mL/mmol de sulfóxido). La mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente hasta la desaparición del sustrato de partida (CCF). El crudo de reacción se filtró por celita empleando CH_2Cl_2 como disolvente, se añadió una disolución saturada de NaCl (5 mL/mmol de sulfóxido) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo dos veces con CH_2Cl_2 y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un crudo de reacción que se purificó por cromatografía en gel de sílice utilizando la mezcla adecuada de eluyentes.

II.8.2.13 Procedimiento general de la reacción tipo Mitsunobu de hidroxí 4-sulfinil butadienos.

A una disolución de hidroxí 4-sulfinil butadieno en THF (5 mL/mmol sulfóxido), bajo atmósfera de argon, se añadieron 1.5 equiv de Ph_3P (recristalizada), 1.1 equiv del derivado propargílico en THF anhidro (10 mL/mmol de sulfóxido) y 1.5 equiv de azodicarboxilato de isopropilo (DIAD). La reacción se controló por TLC hasta que se observó la desaparición del

sustrato de partida. Se eliminó el disolvente a presión reducida y el crudo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice empleando la mezcla apropiada de disolventes.

II.8.3 Cicloadiciones Diels-Alder de sulfinil dieninos.

MÉTODO A. Procedimiento general para la cicloadición Diels-Alder térmica de sulfinil dieninos.

Un vial tipo Kimble, provisto de agitación, se cargó con una disolución del correspondiente dienino y 0.2 equiv de 2,6-di-*terc*-butil-4-metilfenol (BHT) en tolueno anhidro (10 mL/mmol de dienino). Se borboteó argón en el seno de la disolución a través de una aguja durante 15 minutos y el sistema se cerró rápidamente. El vial se introdujo en un baño de silicona precalentado (60-90 °C) siguiéndose la evolución de la reacción por cromatografía en capa fina hasta la desaparición del sustrato de partida. Se eliminó el disolvente a presión reducida y el crudo de reacción se purificó por cromatografía en gel de sílice utilizando la mezcla apropiada de eluyentes.

MÉTODO B. Procedimiento general de la cicloadición Diels-Alder catalizada por CuI de sulfinil dieninos.⁵³

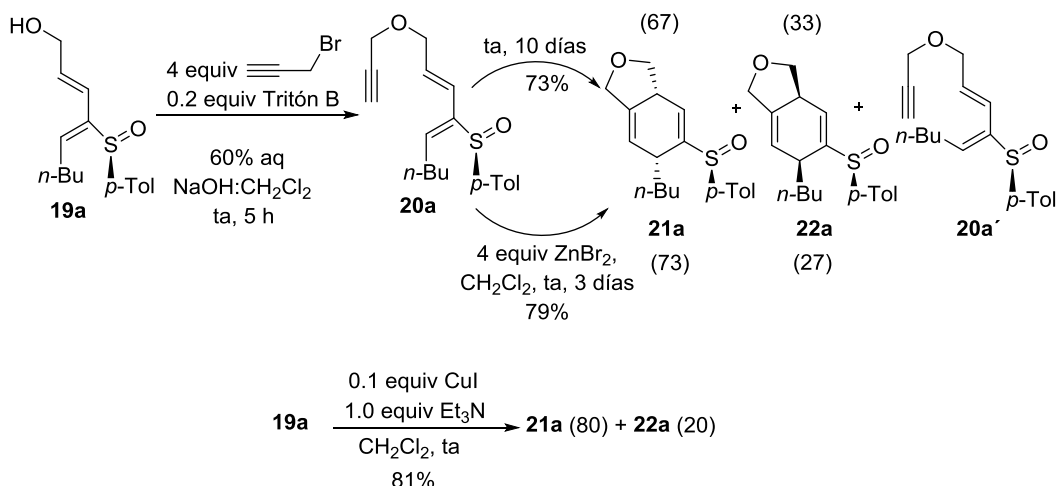
A una disolución bajo argón del sulfinil dienino correspondiente en CH₂Cl₂ anhidro (4 mL/mmol) se le añadió CuI (0.1 equiv) y Et₃N (1.0 equiv), se agitó a temperatura ambiente hasta observar la desaparición del sustrato de partida por CCF. Se eliminó el disolvente a presión reducida y el crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice.

MÉTODO C. Procedimiento general de la cicloadición Diels-Alder en presencia de ZnBr₂ de sulfinil dieninos.

A una disolución del sulfinil dienino en CH₂Cl₂ anhidro (10 mL/mmol), a la que se borboteó argón durante 10 min, se añadió ZnBr₂ (4 equiv). Se agitó bajo atmósfera de argón hasta la desaparición del sustrato de partida. Se hidrolizó con disolución acuosa al 5% de NaHCO₃, se separaron las fases, se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (x 2), se lavaron las fases orgánicas juntas con disolución saturada de NaCl, se secaron con MgSO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida para dar lugar a un crudo de reacción que se purificó por cromatografía en gel de sílice empleando la mezcla adecuada de disolventes.

⁵³ Fürstner, A.; Stimson, C. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 8845-8849.

II.8.3.1 Síntesis de (–)-(R)-4-Oxa-8-(p-tolilsulfinil)-6-(E)-8-(Z)-tridecadien-1-ino, **20a**,^{17b} (+)-(3aR,6R,S_S)-6-n-Butil-5-(p-tolilsulfinil)-1,3,3a,6-tetrahidroisobenzofurano, **21a**^{17b} y (–)-(3aS,6S,S_S)-6-n-Butil-5-(p-tolilsulfinil)-1,3,3a,6-tetrahidroisobenzofurano, **22a**.^{17b}



A partir del dieno **19a** (835 mg, 3.00 mmol), con bromuro de propargilo (1.29 mL, 1.78 g, 12.00 mmol), Tritón B (0.30 mL, 0.60 mmol) y disolución acuosa 60% de NaOH (15 mL) siguiendo el procedimiento general (5 h) se obtuvo **20a**. La purificación cromatográfica (20-50% EtOAc-hexano) condujo a 518 mg (1.86 mmol, 62%) de **20a** como un aceite amarillo, 92 mg (0.33 mmol, 11%) de una mezcla 67:33 de **21a** y **22a** y 84 mg (0.30 mmol, 10%) de material de partida. Los datos espectroscópicos de **20a** coinciden con los publicados en la bibliografía.

Datos de 20a: R_f = 0.22 (30% EtOAc-hexano); ¹H RMN (300 MHz) δ 0.93 (t, 3 H, J = 7.0 Hz, Me-*n*-Bu), 1.33-1.54 (m, 4 H, *n*-Bu), 2.35-2.37 (m, 4 H, Me-*p*-Tol, H-1), 2.49 (m, 1 H, H-10), 2.71 (m, 1 H, H-10), 3.90 (dd, 2 H, J = 2.4, 1.4 Hz, H-3), 3.98 (ddd, 2 H, J = 5.6, 4.1, 1.3 Hz, H-5), 5.98 (dt, 1 H, J = 15.9, 5.9 Hz, H-6), 6.12 (dd, 1 H, J = 15.7, 0.8 Hz, H-7), 6.24 (dd, 1 H, J = 8.3, 7.4 Hz, H-9), 7.25 (d, 2 H, J = 8.1 Hz, *p*-Tol), 7.39 (d, 2 H, J = 8.3 Hz, *p*-Tol).

A partir de **20a** (492 mg, 1.55 mmol), y ZnBr₂ (1400 mg, 6.20 mmol) siguiendo el procedimiento general C (3 días, CCF) se obtuvo una mezcla 73:27 de **21a** y **22a** junto con trazas de 4-oxa-8-(*R*_S)-(p-tolilsulfinil)-6-(*E*)-8-(*E*)-tridecadien-1-ino **20a'**. Por cromatografía (10-50% EtOAc-hexano) se obtuvieron 5 mg de **20a'** como un aceite incoloro, 47 mg (0.15 mmol, 10%) de **22a** como un aceite incoloro, con trazas del derivado aromático, 168 mg (0.53 mmol, 34%) de una mezcla de **21a** y **22a** y 172 mg (0.54 mmol, 35%) de **21a** como un sólido blanco que se recrystalizó en Et₂O-hexano.

¹⁷ (b) Fernández de la Pradilla, R.; Baile, R.; Tortosa, M. *Chem. Commun.* **2003**, 2476-2477.

En un experimento relacionado se siguió por ^1H RMN la cicloadición de una disolución de **20a** in CDCl_3 , a temperatura ambiente hasta que se completó (10 días) para dar una mezcla 67:33 de **21a** y **22a**.

A partir de **19a** (96 mg, 0.30 mmol), CuI (6 mg, 0.03 mmol) y Et_3N (40 μL) siguiendo el procedimiento general B (18 h) se obtuvo una mezcla 80:20 de **21a** y **22a**. La purificación cromatográfica (10-50% EtOAc -hexano) condujo a una fracción mezcla (83:17) de **21a** y **22a** (48 mg, 0.15 mmol, 50%) y a una fracción de **21a** puro (28 mg, 0.093 mmol, 31%).

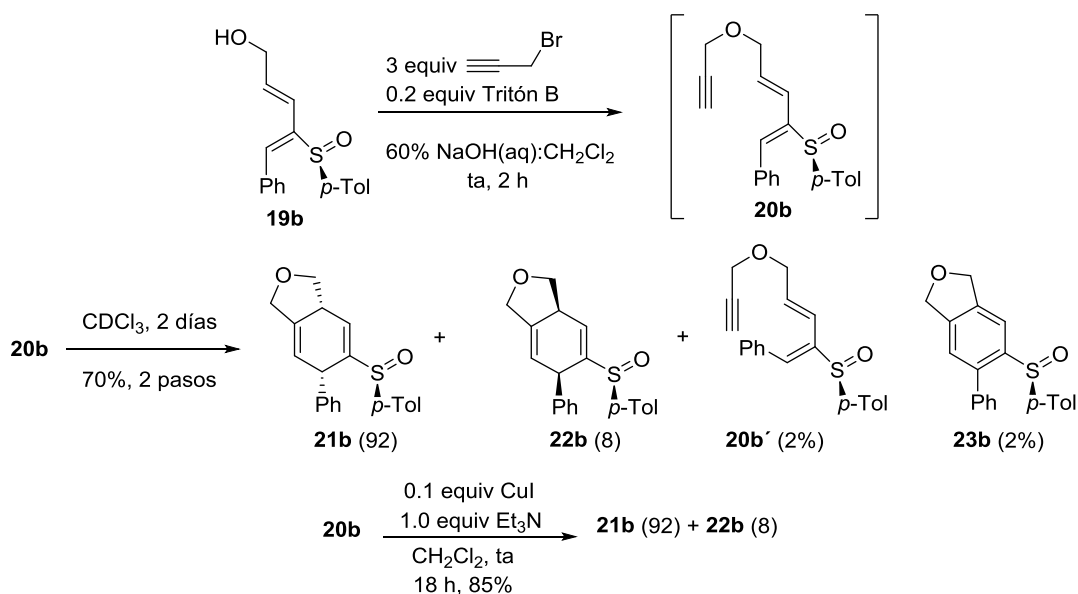
En ocasiones surgieron problemas de aromatización de los cicloaductos. Los datos espectroscópicos de **20a'**, **21a** y **22a** coinciden con los publicados en la bibliografía.

Datos de 20a': $R_f = 0.27$ (30% EtOAc -hexano); ^1H RMN (300 MHz) δ 0.89 (t, 3 H, $J = 7.1$ Hz, Me-*n*-Bu), 1.22-1.55 (m, 4 H, *n*-Bu), 2.25-2.39 (m, 3 H), 2.35 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 3.94 (d, 2 H, $J = 2.4$ Hz, H-3), 4.00 (d, 2 H, $J = 5.6$ Hz, H-5), 5.89 (dt, 1 H, $J = 16.3, 5.6$ Hz, H-6), 6.20 (d, 1 H, $J = 16.3$ Hz, H-7), 6.50 (t, 1 H, $J = 7.6$ Hz, H-9), 7.22 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz, *p*-Tol), 7.46 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz, *p*-Tol).

Datos de 21a: $R_f = 0.22$ (50% EtOAc -hexano); ^1H RMN (300 MHz) δ 0.87 (t, 3 H, $J = 7.0$ Hz, Me-*n*-Bu), 1.08-1.38 (m, 4 H, *n*-Bu), 1.57-1.67 (m, 2 H, *n*-Bu), 2.39 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 2.58 (m, 1 H, H-6), 3.32-3.34 (m, 2 H, H-3a, H-3), 4.25-4.41 (m, 3 H, 1 H-3, 2 H-1), 5.36 (s ancho, 1 H, H-7), 6.86 (t, 1 H, $J = 2.2$ Hz, H-4), 7.23 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz, *p*-Tol), 7.53 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz, *p*-Tol).

Datos de 22a: $R_f = 0.27$ (50% EtOAc -hexano); ^1H RMN (300 MHz) δ 0.80 (t, 3 H, $J = 7.0$ Hz, Me-*n*-Bu), 1.11-1.25 (m, 4 H, *n*-Bu), 1.62-1.75 (m, 2 H, *n*-Bu), 2.39 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 3.05 (m, 1 H, H-6), 3.28 (m, 1 H, H-3a), 3.33 (dd, 1 H, $J = 10.9, 6.6$ Hz, 1 H-3), 4.21-4.27 (m, 2 H, 1 H-3, 1 H-1), 4.35 (dm, 1 H, $J = 12.0$ Hz, 1 H-1), 5.37 (m, 1 H, H-7), 6.63 (t, 1 H, $J = 2.4$ Hz, H-4), 7.29 (d, 2 H, $J = 7.9$ Hz, *p*-Tol), 7.48 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, *p*-Tol).

II.8.3.2 Síntesis de (S)-4-Oxa-9-fenil-8-(p-tolilsulfinil)-6-(E)-8-(Z)-nonadien-1-ino, 20b,^{17b} (+)-(3aR,6S,S_S)-6-Fenil-5-(p-tolilsulfinil)-1,3,3a,6-tetrahidroisobenzofurano, 21b,^{17b} y (+)-(3aS,6R,S_S)-6-Fenil-5-(p-tolilsulfinil)-1,3,3a,6-tetrahidroisobenzofurano, 22b.^{17b}



A partir del sulfinil dieno **19b** (298 mg, 1 mmol), bromuro de propargilo (0.32 mL, 446 mg, 3 mmol), Tritón B (0.10 mL, 91 mg, 0.2 mmol) y disolución acuosa 60% de NaOH (10 mL), siguiendo el procedimiento general (2 h), se obtuvo el compuesto **20b**. El espectro de resonancia del crudo mostraba una mezcla 30:65:5 de **20b**, **21b** y **22b** con trazas de **20b'**. Después de 2 días a temperatura ambiente la cicloadición se completó y se obtuvo una mezcla 92:8 de **21b** y **22b**. La purificación cromatográfica (20-80% EtOAc-hexano) condujo a 14 mg de una mezcla 1:1 de **20b'** (2%) y el derivado aromático **23b** (2%), 218 mg (0.65 mmol, 65%) de **21b** como un sólido blanco que fue recristalizado con EtOAc-hexano, 19 mg (0.05 mmol, 5%) de **22b** y 7 mg (0.02 mmol, 2%) de sustrato de partida **19b**.

A partir del sulfinil dienino **20b** (165 mg, 0.49 mmol), CuI (9 mg, 0.04 mmol) y Et₃N (68 μ L) siguiendo el procedimiento general B (18 h) se obtuvo una mezcla 92:8 de **21b** y **22b**. La purificación cromatográfica (10-50% EtOAc-hexano) condujo a **21b** puro (124 mg, 0.34 mmol, 75%) como un sólido blanco, y a una fracción mezcla de **21b** y **22b** (17 mg, 0.05 mmol, 10%). Los datos espectroscópicos de **20b**, **20b'**, **21b** y **22b** coinciden con los publicados en la bibliografía.

Datos de 20b: R_f = 0.37 (50% EtOAc-hexano); ¹H RMN (300 MHz) δ 2.36 (s, 3 H, Me-p-Tol), 2.37 (m, 1 H, H-1), 3.94 (m, 2 H, 2 H-3), 4.04 (td, 2 H, J = 4.3, 1.2 Hz, H-5), 6.17 (dt, 1 H, J = 15.9, 5.6 Hz, H-6), 6.31 (dd, 1 H, J = 15.9, 1.0 Hz, H-7), 7.23-7.29 (m, 4 H), 7.35-7.42 (m, 4 H), 7.48-7.51 (m, 2 H).

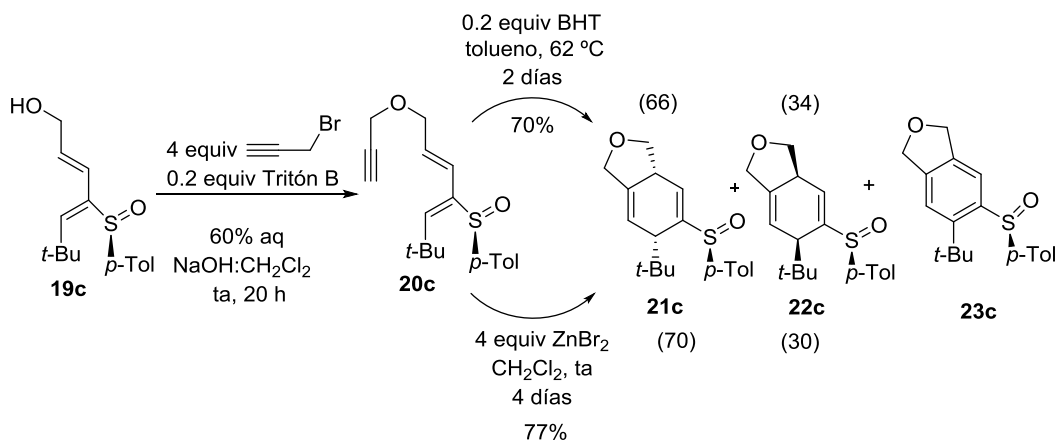
¹⁷ (b) Fernández de la Pradilla, R.; Baile, R.; Tortosa, M. *Chem. Commun.* **2003**, 2476-2477.

Datos de 20b: $R_f = 0.37$ (50% EtOAc-hexano); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 2.36 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 2.89 (t, 1 H, $J = 2.4$ Hz, H-1), 3.87 (d, 2 H, $J = 2.4$ Hz, H-3), 3.96 (d, 2 H, $J = 6.0$ Hz, H-5), 6.07 (dt, 1 H, $J = 16.3, 5.8$ Hz, H-6), 6.43 (d, 1 H, $J = 16.5$ Hz, H-7), 7.31-7.47 (m, 8 H), 7.55 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz).

Datos de 21b: $R_f = 0.11$ (50% EtOAc-hexano); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 2.39 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 3.41 (m, 1 H, H-3a), 3.47 (ddd, 1 H, $J = 11.0, 7.0, 0.7$ Hz, H-3), 3.56 (m, 1 H, H-6), 4.26 (dm, 1 H, $J = 11.7$ Hz, H-1), 4.37-4.43 (m, 2 H, H-3, H-1), 5.34 (t, 1 H, $J = 2.0$ Hz, H-7), 6.92-6.96 (m, 2 H), 6.99 (t, 1 H, $J = 2.2$ Hz, H-4), 7.22-7.33 (m, 7 H).

Datos de 22b: $R_f = 0.20$ (50% EtOAc-hexano); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 2.31 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 3.40-3.48 (m, 2 H, H-3a, 1 H-3), 4.26-4.35 (m, 2 H, 1 H-1, 1 H-6), 4.39-4.47 (m, 2 H, 1 H-1, 1 H-3), 5.46 (s ancho, 1 H, H-7), 6.70 (t, 1 H, $J = 2.3$ Hz, H-4), 6.90-6.94 (m, 2 H), 6.97-7.15 (m, 7 H).

II.8.3.3 Síntesis de (*R*)-4-Oxa-10,10-dimetil-8-(*p*-tolilsulfinil)-6-(*E*)-8-(*Z*)-undecadien-1-ino, 20c, (3a*R*,6*R*,*S*₃)-6-*terc*-Butil-5-(*p*-tolilsulfinil)-1,3,3a,6-tetrahidroisobenzofurano, 21c, y (3a*S*,6*S*,*S*₃)-6-*terc*-Butil-5-(*p*-tolilsulfinil)-1,3,3a,6-tetrahidroisobenzofurano, 22c.



A partir del dienol **19c** (60 mg, 0.22 mmol), con bromuro de propargilo (71 μL , 0.66 mmol), Tritón B (22 μL , 0.044 mmol) y disolución acuosa 60% de NaOH (2.2 mL) siguiendo el procedimiento general (20 h) se obtuvo **20c**. La purificación cromatográfica (5-50% EtOAc-hexano) condujo a 20 mg (0.64 mmol, 29%) de **20c** contaminado con cicloaductos como un aceite amarillo, y a 49 mg (0.15 mmol, 70%) de una mezcla 70:30 de **21c** y **22c**. El producto de propargilación **20c** no se caracterizó porque no pudo ser aislado de los cicloaductos y por ello se sometió a las condiciones de cicloadición directamente.

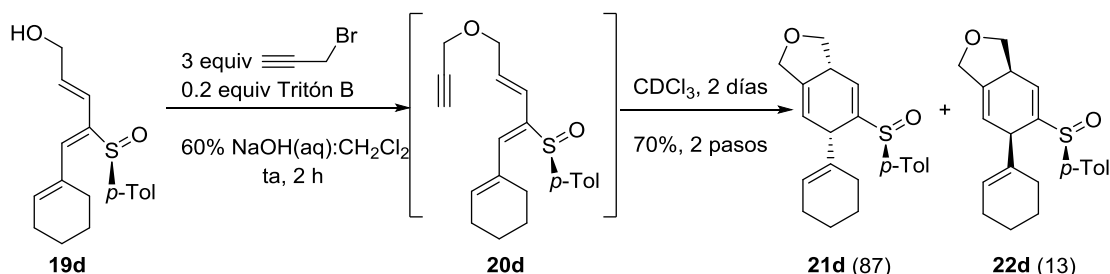
A partir de **20c** (12 mg, 0.038 mmol), y ZnBr₂ (34 mg, 0.15 mmol) siguiendo el procedimiento general C (4 días, CCF) se obtuvo una mezcla inseparable por cromatografía 70:30 de **21c** y **22c** (9 mg, 0.029 mmol, 77%).

A partir de **20c** (9 mg, 0.028 mmol) y BHT (1 mg, 0.0045 mmol) siguiendo el procedimiento general A (2 días) a 62 °C se obtuvo una mezcla 66:34 de **21c** y **22c** que tras purificación cromatográfica (5-80% EtOAc-hexano) condujo a una mezcla inseparable de **21c** y **22c** (7 mg, 0.022 mmol, 77%), y **23c** (2 mg, 0.005 mmol, 20%). Los cicloaductos **21c** y **22c** tienden a aromatizar con el tiempo.

Datos parciales de una mezcla de 21c y 22c: R_f = 0.26 (50% EtOAc-hexano); $^1\text{H RMN}$ (200 MHz) δ 0.96 (s, 9 H, *t*-Bu-**21c**), 1.04 (s, 9 H, *t*-Bu-**22c**), 2.37 (s, 3 H, Me-*p*-Tol-**21c**), 2.41 (s, 3 H, Me-*p*-Tol-**22c**), 3.20-3.41 (m), 4.04-4.54 (m), 5.55 (s, 1 H, H-7-**21c**), 5.70 (s, 1 H, H-7-**22c**), 6.22 (d, 1 H, H-4-**22c**), 7.15 (d, 1 H, H-4-**21c**), 7.28-7.51 (H-aromáticos).

Datos de 23c: R_f = 0.37 (50% EtOAc-hexano); $^1\text{H RMN}$ (200 MHz) δ 1.52 (s, 9 H, *t*-Bu), 2.30 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 4.93 (s, 2 H), 5.05 (s, 2 H), 7.07-7.31 (H-aromáticos).

II.8.3.4 Síntesis de (S)-4-Oxa-9-(Ciclohex-1-enil)-8-(*p*-tolilsulfinil)-6-(*E*)-8-(*Z*)-nonadien-1-ino, 20d, (3a*R*,6*S*,*S*_S)-6-(Ciclohex-1-enil)-5-(*p*-tolilsulfinil)-1,3,3a,6-tetrahidroisobenzofurano, 21d, y (3a*S*,6*R*,*S*_S)-6-(Ciclohex-1-enil)-5-(*p*-tolilsulfinil)-1,3,3a,6-tetrahidroisobenzofurano, 22d.

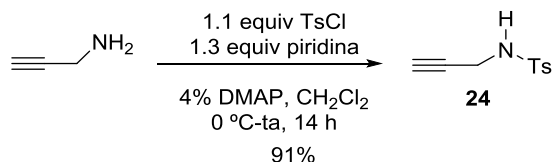


A partir del dieno **19d** (70 mg, 0.23 mmol), bromuro de propargilo (74 μL , 0.69 mmol, 3.0 equiv), Tritón B (23 μL , 0.046 mmol, 0.2 equiv) y disolución acuosa 60% de NaOH (2.3 mL), siguiendo el procedimiento general (2 h), se obtuvo el dienino **20d**. La purificación cromatográfica (20-50% EtOAc-hexano) condujo a **20d** (31 mg, 0.09 mmol, 39%) como un aceite incoloro, 7 mg (0.02 mmol, 9%) de una mezcla de **21d** y **22d** y 16 mg (0.05 mmol, 23%) de producto de partida **19d**. Después de 2 días a temperatura ambiente, en disolución de CDCl₃, la cicloadición de **20d** (31 mg, 0.09 mmol) se completó y se obtuvo una mezcla 87:13 de **21d** y **22d**. La purificación cromatográfica (20-80% EtOAc-hexano) condujo a 22 mg (0.063 mmol, 70%) de una mezcla 87:13 inseparable de **21d** y **22d**.

Datos de 20d: R_f = 0.55 (50% EtOAc-hexano); $^1\text{H RMN}$ (200 MHz) δ 1.57-1.79 (m, 4 H), 2.26-2.31 (m, 2 H), 2.35-2.53 (m, 3 H), 2.41 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 3.92 (dd, 2 H, J = 2.4, 0.7 Hz, H-3), 3.99-4.05 (m, 2 H, H-5), 5.97-6.29 (m, 3 H, H-6, H-7, H-2'-c-hex), 6.72 (s, 1 H, H-9), 7.30 (d, 2 H, J = 8.5 Hz), 7.45 (d, 2 H, J = 8.3 Hz); $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ 21.3, 21.5, 22.5, 26.4, 29.5, 56.6, 69.7, 74.4, 79.5, 124.6 (2 C), 125.6, 129.1, 129.7 (2 C), 134.1, 137.3, 138.4, 139.4, 140.3, 140.4.

Datos parciales de 21d y 22d (de la mezcla): $R_f = 0.22$ (50% EtOAc-hexano); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 1.20-2.00 (m, 8 H), 2.38 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 2.99-3.03 (m, 1 H), 3.28-3.38 (m, 2 H), 4.24-4.41 (m, 3 H), 5.21-5.25 (m, 2 H), 6.62 (t, 1 H, $J = 2.4$ Hz, H-4), 6.89 (t, 1 H, $J = 2.3$ Hz, H-4), 7.25 (d, 2 H, $J = 7.6$ Hz, *p*-Tol), 7.48 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz, *p*-Tol).

II.8.3.5 Síntesis of *N*-(Prop-2-inil)-*p*-toluensulfonamida, **24**.⁹⁰

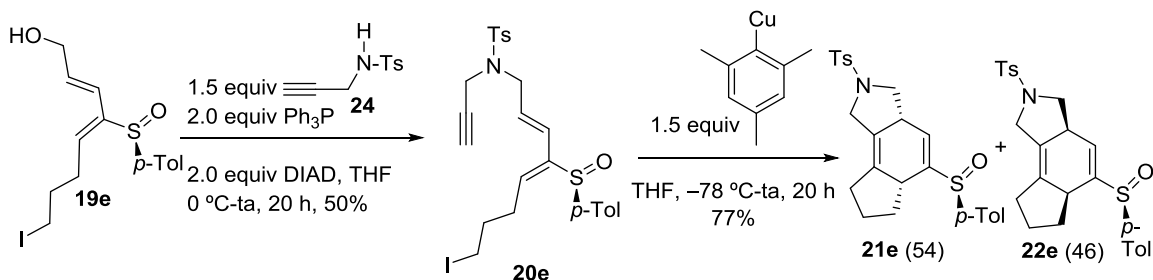


A una disolución fría (0 °C) de cloruro de *p*-toluensulfonilo (210 mg, 1.1 mmol, 1.1 equiv) en CH_2Cl_2 anhidro, se añadieron 1.3 equiv de piridina (0.11 mL, 1.3 mmol), 1.0 equiv de propargilamina (0.73 mL, 1.0 mmol) y DMAP (5 mg, 0.04 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos a 0 °C y después a temperatura ambiente durante 1 noche. Se hidrolizó con 1 mL de disolución acuosa de HCl 0.5 N y hielo, se diluyó con EtOAc y las fases fueron separadas. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 veces) y la fase orgánica se lavó con disolución saturada de NaCl, se secó con MgSO_4 anhidro, se filtró y concentró a presión reducida. El crudo resultante se purificó por cromatografía (10-30% EtOAc-hexano) generando 191 mg (0.91 mol, 91%) de **24** como un sólido blanco. Los datos espectroscópicos de **24** coinciden con los publicados en la bibliografía.

Datos de 24: $R_f = 0.43$ (30% EtOAc-hexano); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 2.09 (t, 1 H, $J = 2.7$ Hz, H-1'), 2.41 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 3.81 (dd, 2 H, $J = 6.1, 2.7$ Hz, H-3'), 4.54 (s ancho, 1 H, NH), 7.30 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz, *p*-Tol), 7.75 (d, 2 H, $J = 8.5$ Hz, *p*-Tol).

⁹⁰ W. Oppolzer, W.; Ruiz-Montes, J. *Helv. Chim. Acta*, **1993**, 76, 1266-1274.

II.8.3.6 Síntesis de (-)-(S)-N-Prop-2-inil-N-[8-yodo-4-(p-tolilsulfinil)octa-2-(E)-4-(Z)-dienil]-p-toluensulfonamida, 20e, (3aR,5aR,S_S)-5-(p-Tolilsulfinil)-2-tosil-1,2,3,3a,5a,6,7,8-octahidrociclopenta[e]isoindol, 21e, y (3aS,5aS,S_S)-5-(p-Tolilsulfinil)-2-tosil-1,2,3,3a,5a,6,7,8-octahidrociclopenta[e]isoindol, 22e.



A partir del dieno **19e** (83 mg, 0.21 mmol, 1.0 equiv), *N*-(prop-2-inil)-*p*-tolilsulfonamida **24** (65 mg, 0.31 mmol, 1.5 equiv), PPh₃ (110 mg, 0.42 mmol, 2.0 equiv) y azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) (83 μ L, 0.42 mmol, 2.0 equiv), siguiendo el procedimiento general de la reacción de Mitsunobu (20 h), se obtuvo el dienino **20e**. La purificación cromatográfica (1-4% EtOAc-CH₂Cl₂) condujo a **20e** (45 mg, 0.10 mmol, 50%) como un aceite incoloro.

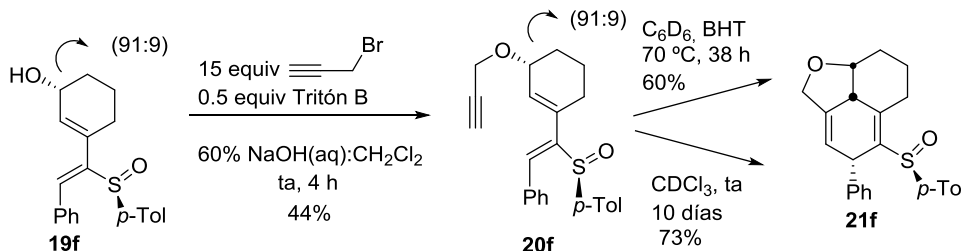
Datos de 20e: R_f = 0.27 (50% EtOAc-hexano); $[\alpha]_D^{20}$ = -105.7 (c = 1.71); ¹H RMN (300 MHz) δ 1.93 (t, 1 H, J = 2.4 Hz, alquino), 2.03 (quint, 2 H, J = 6.6 Hz, H-7), 2.37 (s, 3 H), 2.39 (s, 3 H), 2.63 (sext, 1 H, J = 7.4 Hz, H-6), 2.85 (sext, 1 H, J = 7.4 Hz, H-6), 3.17-3.30 (m, 2 H, H-8), 3.51 (dd, 1 H, J = 18.3, 2.3 Hz), 3.62 (dd, 1 H, J = 14.4, 7.2 Hz), 3.80 (dd, 1 H, J = 14.3, 6.2 Hz), 3.84 (dd, 1 H, J = 18.4, 1.9 Hz), 5.79 (dt, 1 H, J = 15.7, 7.0 Hz, H-2), 6.11-6.16 (m, 2 H, H-5 y H-3), 7.26 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.37 (d, 2 H, J = 8.2 Hz), 7.64 (d, 2 H, J = 8.3 Hz); ¹³C RMN (75 MHz) δ 5.1 (C-8), 21.3, 21.5, 29.6, 32.7, 35.4, 48.1, 73.9, 76.1, 124.1 (2 C), 125.8, 127.6 (2 C), 128.1, 129.4 (2 C), 129.9 (2 C), 135.7, 136.2, 139.4, 140.9, 143.4, 143.6.

A una disolución fría (-78 °C) de mesitil cobre (6 mg, 0.035 mmol, 1.5 equiv) en THF anhidro (0.3 mL), se añadió gota a gota una disolución de **20e** en THF (0.3 mL). La temperatura se dejó subir gradualmente hasta temperatura ambiente y la reacción fue agitada a esa temperatura durante una noche hasta que se observó la desaparición del sustrato de partida (CCF). Se añadió agua y la fase acuosa se extrajo con Et₂O (3 veces), se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía (10-40% EtOAc-hexano) para generar una mezcla 54:46 de **21e** y **22e** (8 mg, 0.017 mmol, 77%) como un sólido blanco.

Datos parciales de 21e (de la mezcla): R_f = 0.27 (50% EtOAc-hexano); ¹H RMN (300 MHz) δ 2.37 (s, 3 H), 2.43 (s, 3 H), 6.59 (t, 1 H, J = 2.3 Hz, H-4); IR (KBr): 2922, 1596, 1492, 1450, 1345, 1162, 1092, 1047, 812, 666, 595, 549 cm⁻¹; EM (ES) m/z (%): 929 [2M+Na]⁺, 907 [2M+H]⁺, 476 (100) [M+Na]⁺, 454 [M+H]⁺.

Datos parciales de 22e (de la mezcla): $R_f = 0.27$ (50% EtOAc-hexano); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) $\delta = 2.38$ (s, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 6.55 (t, 1 H, $J = 2.3$ Hz, H-4).

II.8.3.7 Síntesis de (1*R*,*S*₅)-(Z)-(2-[(3-Prop-2-inilo)oxi]ciclohex-1-enil)-2-(*p*-tolilsulfinil)vinil)benceno, 20f, y (–)-(2*aS*,4*S*,8*aR*,*S*₅)-4-Fenil-5-(*p*-tolilsulfinil)-2*a*,4,6,7,8,8*a*-hexahidro-2*H*-nafto[1,8-*bc*]furano, 21f.



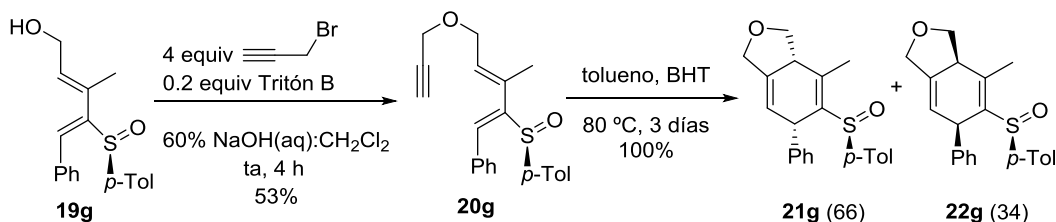
A partir del dieno **19f** (40 mg, 0.12 mmol, 1.0 equiv), bromuro de propargilo (0.20 mL, 1.77 mmol, 15.0 equiv) y Tritón B (27 μL , 0.059 mmol, 0.5 equiv), siguiendo el procedimiento general (6 h), se obtuvo el dienino **20f**. La purificación cromatográfica condujo a **20f** (7 mg, 0.019 mmol, 16%, 44% basado en la recuperación del sustrato de partida) como un aceite amarillo y 24 mg (0.017 mmol, 60%) de **19f**.

La cicloadición de **20f** fue estudiada en disolución de CDCl_3 a temperatura ambiente y seguida por $^1\text{H RMN}$ hasta la desaparición del sustrato de partida (10 días), generándose **21f** como un único diastereómero. En un experimento relacionado, una disolución de **20f** en C_6D_6 fue calentada a 70 °C durante 38 h generando **21f** como un único diastereómero. El diastereómero minoritario de la mezcla 91:9 de dieninos **20f** no ciclaba. La purificación cromatográfica (10-50% EtOAc-hexano) condujo a **21f** (11 mg, 0.029 mmol, 73%) como un aceite incoloro.

Datos de 20f: $R_f = 0.33$ (30% EtOAc-hexano); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 1.36-1.72 (m, 4 H), 1.83-1.92 (m, 1 H), 2.16-2.27 (m, 1 H), 2.37 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 2.38 (s, 1 H, H-alquino), 3.94-3.98 (m, 1 H), 4.05 (d, 2 H, $J = 2.4$ Hz), 5.79-5.80 (m, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 7.23 (d, 2 H, $J = 7.9$ Hz), 7.35-7.40 (m, 5 H), 7.52-7.55 (m, 2 H); **EM** (ES) m/z (%): 399 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Datos de 21f: $R_f = 0.20$ (50% EtOAc-hexano); $[\alpha]_D^{20} = -62.3$ ($c = 0.19$); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 1.29-1.40 (m, 1 H), 1.75-1.89 (m, 2 H), 1.95-2.04 (m, 1 H), 2.20-2.33 (m, 1 H), 2.27 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 3.29 (m, 1 H), 3.26-3.40 (m, 1 H), 4.27 (m, 2 H), 4.31-4.41 (m, 2 H), 5.50 (dd, 1 H, $J = 3.0, 1.5$ Hz), 6.78-6.81 (m, 3 H), 6.90-6.93 (m, 6 H); $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ 19.3, 21.1, 26.0, 28.2, 43.9, 45.2, 68.8, 77.5, 123.1 (3 C), 123.2, 126.4, 127.4, 129.2 (2 C), 130.1, 132.1, 134.7, 138.3, 138.7, 140.2 (2 C), 146.4; **IR** (película): 3027, 2925, 2856, 1598, 1492, 1454, 1376, 1081, 1042, 863, 806, 768, 734, 699, 619, cm^{-1} ; **HRMS** calcd para $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 377.1575; **encontrada**: 377.1569.

II.8.3.8 Síntesis de (-)-(S)-4-Oxa-7-metil-9-fenil-8-(p-tolilsulfinil)-6-(E)-8-(Z)-nonadien-1-ino, 20g, (-)-(3a*S*,6*S*,*S*₅)-4-Metil-6-fenil-5-(p-tolilsulfinil)-1,3,3a,6-tetrahidroisobenzofurano, 21g, y (+)-(3a*R*,6*R*,*S*₅)-4-Metil-6-fenil-5-(p-tolilsulfinil)-1,3,3a,6-tetrahidroisobenzofurano, 22g.



A partir del dieno **19g** (17 mg, 0.054 mmol, 1.0 equiv), bromuro de propargilo (24 μ L, 0.218 mmol, 4.0 equiv), Tritón B (5 μ L, 0.011 mmol, 0.2 equiv), siguiendo el procedimiento general, se obtuvo el dienino **20g**. La purificación cromatográfica (10-30% EtOAc-hexano) condujo a **20g** (10 mg, 0.0285 mmol, 53%) como un aceite amarillo.

Datos de 20g: R_f = 0.27 (30% EtOAc-hexano); $[\alpha]_D^{20}$ = -247.3 (c = 0.68); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 1.69 (s, 3 H, Me), 2.36 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 2.38 (t, 1 H, J = 2.2 Hz, H-1), 3.90 (t, 2 H, J = 2.2 Hz), 3.97-4.09 (m, 2 H), 5.60 (tm, 1 H, J = 6.6 Hz, H-6), 7.14 (s, 1 H, H-9), 7.23 (d, 2 H, J = 8.5 Hz), 7.35-7.43 (m, 5 H), 7.54 (d, 2 H, J = 8.2 Hz); $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ 17.8, 21.3, 56.6, 65.4, 74.3, 79.7, 124.5 (2 C), 128.5 (2 C), 128.7, 128.8, 129.6 (2 C), 129.9 (2 C), 134.0, 135.0, 138.0, 139.6, 140.5, 148.3; **IR** (película): 2918, 2846, 1080, 1042, 807, 751 cm^{-1} ; **EM** (ES) m/z (%): 723 $[\text{2M}+\text{Na}]^+$, 701 $[\text{2M}+\text{H}]^+$, 373 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 351 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$; **Anal. calcd para** $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{SO}_2$: C 75.39, H 6.33, S 9.15; **encontrado:** C 75.43, H 6.42, S 9.36.

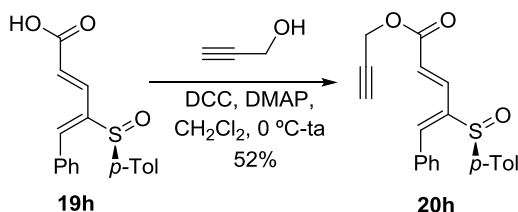
A partir del dienino **20g** (10 mg, 0.028 mmol), siguiendo el procedimiento general para la cicloadición térmica (80 °C, 3 días), se obtuvo una mezcla 66:34 de **21g** y **22g**. La purificación cromatográfica (10-50% EtOAc-hexano) condujo a **21g** (4 mg, 0.011 mmol, 40%), una mezcla de **21g** y **22g** (3 mg, 0.008 mmol, 30%) y **22g** (3 mg, 0.008 mmol, 30%), ambos como aceites incoloros.

Datos de 21g: R_f = 0.22 (50% EtOAc-hexano); $[\alpha]_D^{20}$ = -88.9 (c = 0.63); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 2.22 (s, 3 H), 2.27 (s, 3 H), 3.35-3.42 (m, 1 H), 3.47-3.53 (m, 1 H), 4.24 (dm, 1 H, J = 11.8 Hz), 4.36-4.43 (m, 2 H), 4.67-4.73 (m, 1 H), 5.35-5.36 (m, 1 H, H-7), 6.72-6.92 (m, 9 H); $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ 19.9, 21.0, 41.7, 46.7, 69.3, 71.3, 121.0, 123.0 (2 C), 124.8, 126.3, 127.6 (2 C), 129.0 (2 C), 129.6 (2 C), 132.9, 138.7, 139.0, 139.7, 140.6; **IR** (película): 3054, 3021, 2922, 2851, 1598, 1492, 1452, 1380, 1302, 1144, 1080, 1039, 895, 809 cm^{-1} ; **HRMS** (ES) calcd para $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 351.1419; **encontrada:** 351.1421.

Datos de 22g: R_f = 0.18 (50% EtOAc-hexano); $[\alpha]_D^{20}$ = +48.5 (c = 0.42); $^1\text{H RMN}$ (400 MHz) δ 2.27 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H), 3.35 (qm, 1 H), 3.52 (m, 1 H), 4.05 (dm, 1 H, J = 8.2 Hz),

4.24 (dq, 1 H, $J = 11.9, 1.4$ Hz), 4.34-4.39 (m, 2 H), 5.28-5.29 (m, 1 H, H-7), 6.69-6.98 (m, 2 H), 7.13-7.15 (m, 2 H), 7.19-7.26 (m, 5 H); ^{13}C RMN (125 MHz) δ 18.7, 21.3, 44.7, 46.5, 69.4, 71.1, 121.1, 124.8 (2 C), 126.9, 128.2, 128.9 (2 C), 129.5 (2 C), 133.2, 139.6, 139.7, 140.4, 141.4, 142.2; IR (película): 2922, 2851, 1630, 1035, 809 cm^{-1} ; HRMS (ES) calcd para $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 351.1419; encontrada: 351.1412.

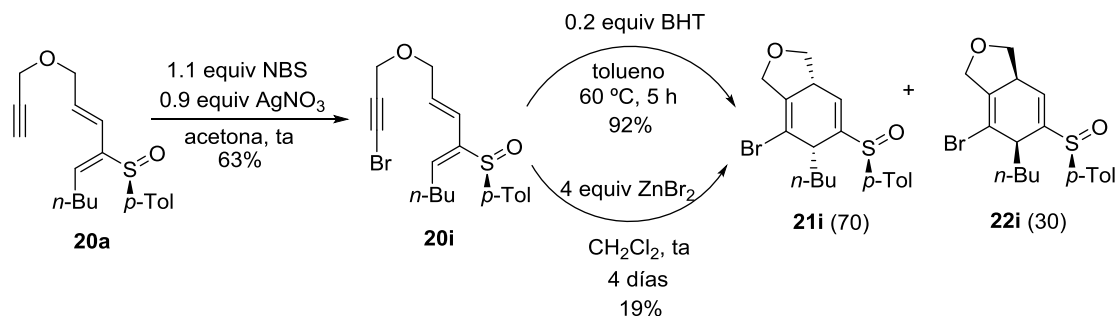
II.8.3.9 Síntesis de (S)-Prop-2-ynil-5-fenil-4-(*p*-tolisulfinil)penta-2-(*E*)-4-(*Z*)-dienoato, 20h.



A una disolución de **19h** (26 mg, 0.083 mmol, 1.0 equiv) en CH_2Cl_2 (7 mL/mmol), se añadió DCC (19 mg, 0.092 mmol, 1.1 equiv) y DMAP (1 mg, 0.0083 mmol, 0.1 equiv). La disolución se enfrió a 0 °C y a esa temperatura se añadió gota a gota una disolución de alcohol propargílico (5 μL , 0.092 mmol, 1.0 equiv) en CH_2Cl_2 (3 mL/mmol). La mezcla de reacción se agitó y se dejó ir calentando gradualmente hasta temperatura ambiente. Una vez completada la reacción (CCF, 4 h) se filtró por celita y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo así obtenido se purificó mediante cromatografía (10-50% EtOAc-hexano) conduciendo a **20h** (15 mg, 0.043 mmol, 52%) como un aceite incoloro.

Datos de 20h: $R_f = 0.46$ (50% EtOAc-hexano); ^1H RMN (300 MHz) δ 2.37 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 2.47 (t, 1 H, $J = 2.4$ Hz, alquino), 4.71 (s, 2 H), 6.25 (d, 1 H, $J = 16.6$ Hz), 7.25 (d, 2 H, $J = 6.8$ Hz), 7.40-7.44 (m, 5 H), 7.54-7.57 (m, 2 H), 7.61 (s, 1 H), 7.73 (s, 1 H); EM (ES) m/z (%): 351 $[\text{M}+1]^+$.

II.8.3.10 Síntesis de (R)-4-oxa-1-Bromo-8-(p-tolilsulfinil)-6-(E)-8-(Z)-tridecadien-1-ino, 20i, (+)-(3aR,6S,S_S)-7-Bromo-6-n-butil-5-(p-tolilsulfinil)-1,3,3a,6-tetrahidroisobenzofurano, 21i, y (+)-(3aS,6R,S_S)-7-Bromo-6-n-butil-5-(p-tolilsulfinil)-1,3,3a,6-tetrahidroisobenzofurano, 22i.



A una disolución del sulfinil dienino **20a** (81 mg, 0.26 mmol) en acetona anhidra (4 mL/mmol) se añadió NBS (51 mg, 0.29 mmol, 1.1 equiv) y AgNO₃ (40 mg, 0.23 mmol, 0.9 equiv). La disolución se agitó a temperatura ambiente hasta observar la desaparición del sustrato de partida (CCF) (1 h). Se filtró mediante un filtro de pliegues, se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con agua destilada y disolución saturada de NaCl, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El crudo obtenido se purificó cromatografía (10-30% EtOAc-hexano) para dar **20i** (65 mg, 0.16 mmol, 63%). El producto comienza a ciclar espontáneamente.

Datos de 20i: R_f = 0.27 (30% EtOAc-hexano); ¹H RMN (300 MHz) δ 0.86 (t, 3 H, J = 7.1 Hz, Me-*n*-Bu), 1.27-1.48 (m, 4 H, *n*-Bu), 2.30 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 2.45 (sext ap, 1 H, J = 7.3 Hz, *n*-Bu), 2.64 (sext ap, 1 H, J = 7.5 Hz, *n*-Bu), 3.85 (s, 2 H), 3.90 (td, 2 H, J = 5.6, 1.0 Hz), 5.90 (dt, 1 H, J = 15.8, 5.8 Hz), 6.05 (d, 1 H, J = 15.9 Hz), 6.18 (t, 1 H, J = 7.8 Hz), 7.20 (d, 2 H, J = 8.3 Hz), 7.33 (d, 2 H, J = 8.3 Hz); ¹³C RMN (75 MHz) δ 13.8, 21.3, 22.3, 28.6, 31.5, 45.9, 57.6, 69.7, 76.0, 124.1 (2 C), 124.5, 129.3, 129.7 (2 C), 139.0, 139.7, 140.6, 142.0; **EM** (IE) m/z (%): 395 [M]⁺, 379, 293, 139 (100).

A partir de **20i** (16 mg, 0.04 mmol) y ZnBr₂ (36 mg, 0.10 mmol) siguiendo el procedimiento general C (4 días) se obtuvo una mezcla 70:30 de **21i** y **22i**. La purificación cromatográfica (5-50% EtOAc-hexano) condujo a una mezcla de **21i** y **22i** (3 mg, 0.007 mmol, 19%). Se recuperó también una fracción de **20i** (3 mg) sin reaccionar.

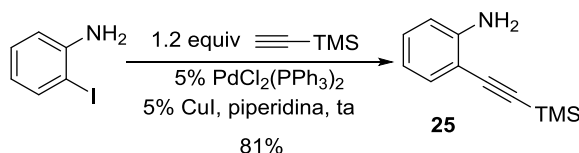
A partir de **20i** (65 mg, 0.16 mmol) y BHT (7 mg, 0.03 mmol) siguiendo el procedimiento general A (60 °C, 5 h) se obtuvo una mezcla 70:30 de **21i** y **22i**. La purificación cromatográfica (10-50% EtOAc-hexano) condujo a **21i** (22 mg, 0.055 mmol, 35%), a una fracción mezcla de **21i** y **22i** (24 mg, 0.061 mmol, 38%) y a **22i** puro (12 mg, 0.030 mol, 19%).

Datos de 21i: R_f = 0.38 (50% EtOAc-hexano); $[\alpha]_D^{20}$ = +11.2 (c = 0.65); ¹H RMN (300 MHz) δ 0.84 (t, 3 H, J = 7.3 Hz, Me-*n*-Bu), 0.90-1.03 (m, 2 H, *n*-Bu), 1.16-1.25 (m, 2 H, *n*-Bu), 1.86-1.98 (m, 1 H, *n*-Bu), 2.04-2.16 (m, 1 H, *n*-Bu), 2.42 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 3.24-3.27 (m, 1 H, H-6),

3.36-3.45 (m, 2 H, H-3), 4.27 (m, 1 H, H-3a), 4.31-4.33 (m, 2 H, H-1), 6.67 (t, 1 H, $J = 2.7$ Hz, H-4), 7.33 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz), 7.49 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz); $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ 13.9, 21.4, 22.4, 25.3, 29.0, 42.4, 44.7, 70.3, 71.1, 117.3, 125.1 (2 C), 130.0 (2 C), 130.3, 137.0, 138.1, 141.5, 147.2; **IR** (película): 2957, 2930, 2859, 1625, 1596, 1492, 1455, 1397, 1302, 1215, 1082, 1051, 899, 810, 754, 614 cm^{-1} ; **EM** (IE) m/z (%): 395 $[\text{M}]^+$, 379 (100), 349, 293, 140, 123; **Anal. calcd para** $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{BrSO}_2$: C 57.72, H 5.86, S 8.11; **encontrado**: C 57.63, H 5.89, S 8.20.

Datos de 22i: $R_f = 0.28$ (50% EtOAc-hexano); $[\alpha]_D^{20} = +40.5$ ($c = 0.21$); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 0.89 (t, 3 H, $J = 7.2$ Hz, Me-*n*-Bu), 1.06-1.19 (m, 2 H), 1.21-1.35 (m, 2 H), 1.59-1.69 (m, 1 H), 1.95-2.07 (m, 1 H), 2.39 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 2.77-2.81 (m, 1 H, H-6), 3.35-3.49 (m, 2 H, H-3), 4.33-4.36 (m, 3 H, H-1, H-3a), 6.87-6.88 (t, 1 H, $J = 2.3$ Hz, H-4), 7.29 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz), 7.52 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz); $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ 13.8, 21.5, 22.6, 24.6, 29.1, 41.7, 44.4, 70.4, 71.7, 115.7, 121.7, 126.4 (2 C), 130.4 (2 C), 138.7, 138.8, 142.9, 145.8; **EM** (IE) m/z (%): 395 $[\text{M}]^+$, 379 (100), 349, 293; **Anal. calcd para** $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{BrSO}_2$: C 57.72, H 5.86, S 8.11; **encontrado**: C 57.75, H 5.91, S 8.27.

II.8.3.11 Síntesis de 2-[(Trimetilsilil)etnil]anilina, **25**.⁸⁵



A una suspensión bajo argón de CuI (10 mg, 0.05 mmol, 0.05 equiv) en piperidina (0.75 mL/mmol), se añadió gota a gota una disolución de trimetilsililacetileno (0.16 mL, 1.16 mmol, 1.2 equiv) en piperidina (0.75 mL/mmol). Se agitó a temperatura ambiente durante 2 h.

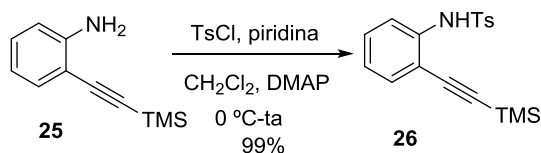
A una disolución bajo argón de *o*-yodoanilina (212 mg, 0.97 mmol, 1.0 equiv) en piperidina (1.5 mL/mmol) se añadió $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (35 mg, 0.05 mmol, 0.05 equiv) y se agitó durante 2 h.

Se canuló la segunda disolución sobre la primera bajo atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta observar la desaparición del sustrato de partida (3 días). Se eliminó el disolvente a presión reducida para dar un crudo que se purificó por cromatografía (1-10% EtOAc-hexano) y que condujo a **25** (148 mg, 0.78 mmol, 81%) como un aceite amarillo. Los datos espectroscópicos de **25** coinciden con los publicados en la bibliografía.

Datos de 25: $R_f = 0.37$ (10% EtOAc-hexano); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 0.26 (s, 9 H, 3 Me), 4.22 (s ancho, NH_2), 6.33-6.69 (m, 2 H, H-4, H-6), 7.11 (ddd, 1 H, $J = 7.5, 1.5, 0.9$ Hz, H-5), 7.29 (dd, 1 H, $J = 7.6, 1.6$ Hz, H-3).

⁸⁵ Sakai, N.; Annaka, K.; Konokahara, T. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3653-3655.

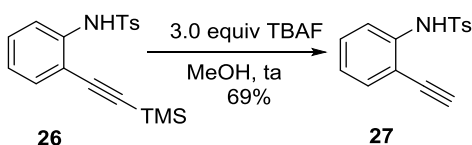
II.8.3.12 Síntesis de *N*-(2-[(Trimetilsilil)etnil]fenil)-*p*-toluensulfonamida, **26**.⁸⁶



A una disolución bajo argón de **25** (148 mg, 0.78 mmol, 1.0 equiv) en CH_2Cl_2 (6 mL/mmol), se añadió piridina (0.31 mL, 3.9 mmol, 5.0 equiv) y DMAP (2 mg, 0.02 mmol, 0.02 equiv). Se agitó durante 5 min a 0°C y se añadió cloruro de tosilo (179 mg, 0.94 mmol, 1.2 equiv). Se dejó subir poco a poco la temperatura hasta temperatura ambiente y se agitó hasta observar la desaparición del sustrato de partida (CCF, 20 h). Se hidrolizó con disolución 1 N de HCl, se extrajo con CH_2Cl_2 (x 2), se lavaron las fases orgánicas juntas con disolución saturada de NaCl, se secaron con MgSO_4 , se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida. La purificación cromatográfica del crudo de reacción (1-5% EtOAc-hexano) condujo a **26** (252 mg, 0.77 mmol, 99%) como un sólido blanco. Los datos espectroscópicos de **26** coinciden con los publicados en la bibliografía.

Datos de 26: $R_f = 0.22$ (10% EtOAc-hexano); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 0.24 (s, 9 H, 3 Me), 2.35 (s, 3 H), 6.98 (td, 1 H, $J = 7.6, 1.1$ Hz), 7.17 (d, 2 H, $J = 8.5$ Hz, Ts), 7.22-7.28 (m, 2 H), 7.59 (d, 1 H, $J = 8.2$ Hz), 7.62 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, Ts).

II.8.3.13 Síntesis de *N*-(2-Etnilfenil)-*p*-toluensulfonamida, **27**.⁸⁶

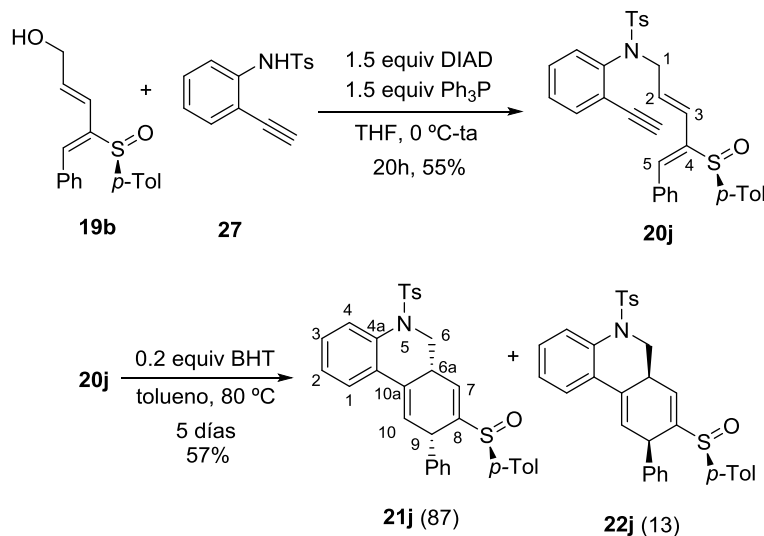


A una disolución de **26** (252 mg, 0.77 mmol, 1.0 equiv) en MeOH (4.4 mL/mmol) se añadió TBAF (729 mg, 2.31 mmol, 3.9 equiv). Se agitó a temperatura ambiente hasta la desaparición del sustrato de partida (CCF, 15 min). Se eliminó el disolvente a presión reducida, se diluyó con CH_2Cl_2 y agua destilada, se separaron las fases, se extrajo la fase acuosa con CH_2Cl_2 , se lavaron las fases orgánicas juntas con disolución saturada de NaCl, se secaron con MgSO_4 , se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida para dar un crudo que tras purificación cromatográfica (5-30% EtOAc-hexano) condujo a **27** (144 mg, 0.53 mmol, 69%) como un sólido blanco. Los datos espectroscópicos de **27** coinciden con los publicados en la bibliografía.

Datos de 27: $R_f = 0.31$ (30% EtOAc-hexano); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 2.34 (s, 3 H), 3.36 (s, 1 H), 6.99 (t, 1 H, $J = 7.6$ Hz), 7.19 (d, 2 H, $J = 8.4$ Hz, Ts), 7.24-7.33 (m, 2 H), 7.58 (d, 1 H, $J = 8.3$ Hz), 7.68 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, Ts).

⁸⁶ Hatano, M.; Mikami, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 4704-4705.

II.8.3.14 Síntesis de (S)-N-(2-Etinilfenil)-N-[5-fenil-4-(p-tolilsulfinil)penta-2-(E)-4-(Z)-dienil]-p-toluensulfonamida, 20j, (-)-(6aR,9S,S_S)-9-Fenil-8-(p-tolilsulfinil)-5-tosil-5,6,6a,9-tetrahidrofenantridina, 21j y de (6aS,9R,S_S)-9-Fenil-8-(p-tolilsulfinil)-5-tosil-5,6,6a,9-tetrahidrofenantridina, 22j.



A partir del dieno **19b** (61 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv), **27** (60 mg, 0.22 mmol, 1.1 equiv), PPh₃ (79 mg, 0.30 mmol, 1.5 equiv) y azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) (59 μ L, 0.3 mmol, 1.5 equiv), siguiendo el procedimiento general de la reacción de Mitsunobu (20 h), se obtuvo el dienino **20j**. La purificación cromatográfica (10-50% EtOAc-hexano) condujo a **20j** (458 mg, 0.11 mmol, 55%) como un aceite amarillo. El producto comenzó a ciclar espontáneamente.

Datos de 20j: R_f = 0.42 (50% EtOAc-hexano); $^1\text{H RMN}$ (400 MHz-COSY) δ 2.31 (s, 3 H), 2.33 (s, 3 H), 2.85 (s, 1 H, H-alquino), 4.16 (d, 2 H, J = 5.8 Hz, H-1), 6.01 (d, 1 H, J = 16.0 Hz, H-3), 6.10 (dt, 1 H, J = 15.6, 6.3 Hz, H-2), 6.84-6.86 (m, 1 H), 7.07-7.37 (m, 15 H), 7.47 (d, 1 H, J = 8.3 Hz), 7.46-7.49 (m, 1 H); $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz) (datos parciales) δ 21.4, 21.5, 52.9, 80.1, 81.9, 124.5 (2 C), 127.8 (2 C), 128.5 (2 C), 129.4 (2 C), 129.8 (2 C), 129.9 (2 C), 131.3, 134.1, 135.8.

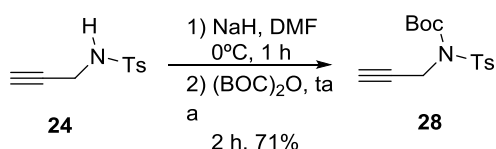
A partir de **20j** (32 mg, 0.06 mmol), BHT (3 mg, 0.012 mol) y siguiendo el procedimiento general A (5 días, 80 °C) se obtuvo una mezcla 87:13 de **21j** y **22j**. La purificación cromatográfica (10-50% EtOAc-hexano) condujo a **21j** (7 mg, 0.012 mmol, 21%) como un sólido blanco y a una fracción mezcla de **21j** y **22j** (12 mg, 0.022 mmol, 36%).

Datos de 21j: R_f = 0.44 (50% EtOAc-hexano); pf = 113-115 °C; $[\alpha]_D^{20}$ = -5.6 (c = 0.63); $^1\text{H RMN}$ (400 MHz) δ 2.37 (s, 3 H), 2.40 (s, 3 H), 2.94-3.02 (m, 1 H, H-6a), 3.30 (t, 1 H, J = 12.7 Hz, H-6), 3.55 (ddd, 1 H, J = 9.0, 1.9, 0.9 Hz, H-9), 4.76 (dd, 1 H, J = 13.2, 3.8 Hz, H-6), 5.85 (t, 1 H, J = 2.5 Hz, H-10), 6.77 (dd, 1 H, J = 3.0, 1.8 Hz, H-7), 6.89-6.92 (m, 2 H), 7.00 (td, 1 H, J = 8.1, 1.2 Hz), 7.18-7.28 (m, 8 H), 7.32-7.35 (m, 3 H), 7.58 (d, 2 H, J = 8.3 Hz), 7.87 (dd, 1 H, J =

8.4, 1.1 Hz); ^{13}C RMN (100 MHz) δ 21.5, 21.6, 33.7, 42.7, 51.4, 122.5, 123.9, 124.1, 124.2, 124.8, 126.2, 126.6 (2 C), 127.1 (2 C), 127.7, 128.4, 128.7, 128.8 (2 C), 128.9 (2 C), 129.8 (2 C), 130.1 (2 C), 135.6, 136.4, 138.6, 140.0, 142.7, 144.0, 146.0; IR (KBr): 2923, 2851, 1631, 1451, 1354, 1166, 1083, 810, 761, 667, 578 cm^{-1} ; EM (ES) m/z (%): 574 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 552 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Datos parciales de 22j de una mezcla 80:20 de 21j y 22j: R_f = 0.40 (50% EtOAc-hexano); ^1H RMN (300 MHz) δ 2.27 (s, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 2.77-2.87 (m, 1 H, H-6a), 3.20 (t, 1 H, J = 13.1 Hz, 1 H), 4.33 (ddd, 1 H, J = 8.8, 2.3, 1.9 Hz, H-9), 4.62 (dd, 1 H, J = 13.2, 3.8 Hz, H-6), 5.90 (t, 1 H, J = 2.5 Hz, H-10), 6.37 (dd, 1 H, J = 3.2, 1.9 Hz, H-7), 6.77-6.80 (m, 2 H), 6.93-7.02 (m, 1 H), 7.35 (dd, 2 H, J = 8.0, 1.5 Hz), 7.45 (d, 2 H, J = 8.3 Hz), 7.84 (dd, 1 H, J = 8.4, 0.9 Hz).

II.8.3.15 Síntesis de *N*-Boc-*N*-etinil-*p*-toluensulfonamida, 28.⁹¹

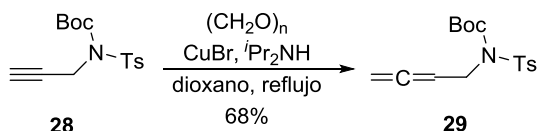


A una disolución fría (0 °C) de **24** (498 mg, 2.4 mmol, 1.0 equiv) en DMF (10 mL/mmol), se añadió NaH (65 mg, 2.7 mmol, 1.1 equiv) y la disolución se agitó durante 1 h a esa temperatura. Se dejó aumentar la temperatura de la mezcla hasta temperatura ambiente, se añadió (BOC)₂O (655 mg, 2.9 mmol, 1.2 equiv) y la reacción se agitó hasta observar la desaparición del sustrato de partida (CCF, 2 h). Transcurrido ese tiempo, la reacción se hidrolizó con agua destilada, se extrajo con éter, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo de la reacción así obtenido se purificó por cromatografía en columna (5-20% EtOAc-hexano) para dar 527 mg (1.7 mmol, 71%) de **28**. Los datos espectroscópicos de **28** coinciden con los publicados en la bibliografía.

Datos de 28: R_f = 0.55 (EtOAc-hexano); ^1H RMN (300 MHz) δ 1.33 (s, 9 H, ^tBu), 2.42 (s, 3 H, Me-Ts), 4.61 (d, 2 H, J = 2.4 Hz), 7.29 (d, 2 H, J = 8.3 Hz), 7.89 (d, 2 H, J = 8.3 Hz).

⁹¹ Oppolzer, W.; Stammen, B. *Tetrahedron* **1997**, 53, 3577-3586.

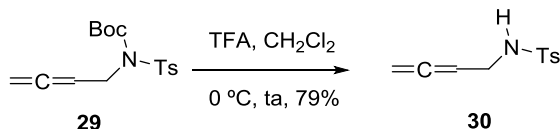
II.8.3.16 Síntesis de *N*-Boc-*N*-(buta-2,3-dienil)-*p*-toluensulfonamida, **29**.⁸⁸



A una disolución de **28** (431 mg, 1.39 mmol, 1.0 equiv) en dioxano (4 mL/ mmol), se añadieron sucesivamente, (CH₂O)_n (104 mg, 3.47 mmol, 2.5 equiv), CuBr (100 mg, 0.69 mmol, 0.5 equiv) y *i*Pr₂NH (0.40 mL, 2.78 mmol, 2.0 equiv). La mezcla se calentó a reflujo hasta observar la desaparición del sustrato de partida (CCF, 20 h). Una vez completada la reacción, se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se filtró por celita, se eliminó el disolvente a presión reducida para dar lugar a un crudo que se purificó por cromatografía en columna (10-30% EtOAc-hexano) dando lugar a 304 mg (0.95 mmol, 68%) de **29**, como un sólido incoloro. Los datos espectroscópicos de **29** coinciden con los publicados en la bibliografía.

Datos de 29: *R*_f = 0.48 (30% EtOAc-hexano); ¹H RMN (300 MHz) δ 1.33 (s, 9 H, ^tBu), 2.42 (s, 3 H, Me-Ts), 4.61 (d, 2 H, *J* = 2.4 Hz), 7.29 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz), 7.89 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz).

II.8.3.17 Síntesis de *N*-(Buta-2,3-dienil)-*p*-toluensulfonamida, **30**.⁸⁸

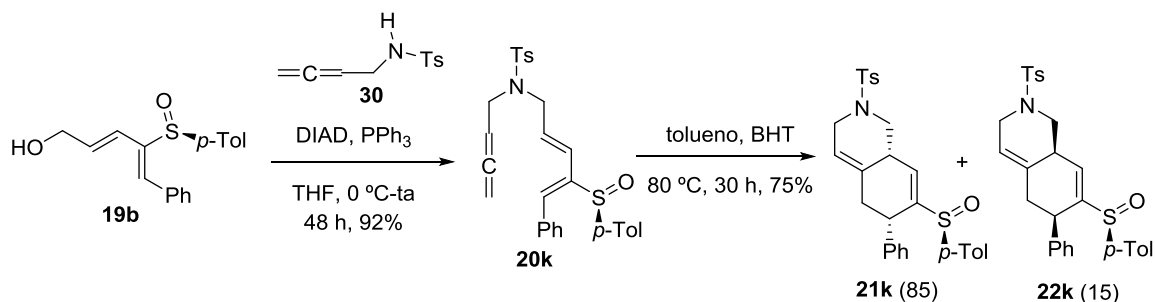


A una disolución de **29** (304 mg, 0.94 mmol, 1.0 equiv) en CH₂Cl₂ (4 mL/mmol), se añadieron 1.88 mL de ácido trifluoroacético. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y tras este período se hidrolizó con una disolución saturada de NaHCO₃ y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 veces), las fases orgánicas juntas se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida para generar un crudo que se purificó por cromatografía en columna (5-30% EtOAc-hexano) dando lugar a 165 mg (0.74 mmol, 79%) de **30**, como un sólido blanco. Los datos espectroscópicos de **30** coinciden con los publicados en la bibliografía.

Datos de 30: *R*_f = 0.40 (30% EtOAc-hexano); ¹H RMN (300 MHz) δ 2.41 (s, 3 H, Me-Ts), 3.57 (m, 2 H), 4.46 (m, 1 H, NH), 4.75 (quint, 2 H, *J* = 3.3 Hz), 5.04 (quint, 1 H, *J* = 6.2 Hz), 7.29 (d, 2 H, *J* = 8.5 Hz), 7.73 (d, 2 H, *J* = 8.4 Hz).

⁸⁸ Ohno, H.; Mizutani, T.; Kadoh, V.; Aso, A.; Miyamura, K.; Fujii, N.; Tanaka, T. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4378-4389.

II.8.3.18 Síntesis de (-)-(S)-N-(Buta-2,3-dienil)-N-[5-fenil-4-(p-tolilsulfinil)penta-2-(E)-4-(Z)-dienil]-p-toluensulfonamida, 20k, (+)-(6S,8aR,S_S)-6-Fenil-7-(p-tolilsulfinil)-2-tosil-1,2,3,5,6,8a-hexahidroisoquinolina, 21k y (6R,8aS,S_S)-6-Fenil-7-(p-tolilsulfinil)-2-tosil-1,2,3,5,6,8a-hexahidroisoquinolina, 22k.



A partir de **19b** (58 mg, 0.19 mmol, 1.5 equiv), **30** (38 mg, 0.13 mmol, 1.0 equiv), PPh₃ (68 mg, 0.26 mmol, 2.0 equiv) y azodicarboxilato de isopropilo (51 μ L, 0.26 mmol, 2.0 equiv), siguiendo el procedimiento general se obtuvo **20k**. La purificación cromatográfica (1-10% EtOAc-hexano) condujo a 60 mg (0.12 mmol, 92%) de **20k** como un aceite incoloro.

Datos de 20k: R_f = 0.46 (70% EtOAc-hexano); $[\alpha]_D^{20}$ = -293.9 (c = 1.45); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 2.37 (s, 3 H, Me), 2.40 (s, 3 H, Me), 3.53 (ddt, 1 H, J = 15.1, 7.0, 2.2 Hz), 3.65 (ddt, 1 H, J = 15.1, 6.7, 2.4 Hz), 3.73 (dd, 1 H, J = 15.4, 7.0 Hz), 3.84 (dd, 1 H, J = 15.4, 6.2 Hz), 4.62 (m, 2 H), 4.72 (quint ap, 1 H, J = 6.9 Hz), 5.99 (dt, 1 H, J = 15.7, 6.7 Hz), 6.20 (d, 1 H, J = 16.1 Hz), 7.18 (s, 1 H), 7.26 (m, 4 H), 7.39 (m, 5 H), 7.50 (m, 2 H), 7.65 (d, 2 H, J = 8.3 Hz); $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ 13.1, 21.3, 21.4, 45.5, 48.5, 76.2, 85.3, 124.5 (2 C), 125.5, 127.1 (2 C), 128.5 (2 C), 129.1, 129.6, 129.7, 129.8, 129.9, 133.8, 135.8, 137.2, 139.6, 140.8, 142.5, 143.3; **IR** (película): 2912, 1953, 1596, 1489, 1445, 1341, 1158, 1044, 811, 752 cm^{-1} ; **EM** (ES) m/z (%): 1029 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$, 527 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 504 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$; **Anal. calcd para** C₂₉H₂₉NO₃S₂: C 69.15, H 5.80, N 2.78, S 12.73; **encontrado:** C 69.23, H 5.63, N 2.82, S 12.91.

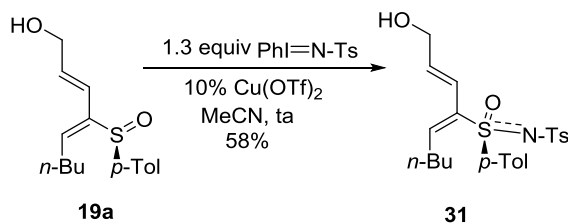
A partir de **20k** (19 mg, 0.037 mmol, 1.0 equiv) siguiendo el procedimiento general A (80 °C, 30 h), se obtuvo una mezcla (85:15) de **21k** y **22k**. La purificación cromatográfica (1-10% EtOAc-CH₂Cl₂) condujo a 14 mg (0.028 mmol, 75%) de una mezcla 85:15 de **21k** y **22k**. Una segunda purificación (10-50% EtOAc-hexano) dio lugar a 5 mg de **21k** puro como un sólido blanco que se recrystalizó de EtOAc-hexano.

Datos de 21k: R_f = 0.22 (EtOAc-CH₂Cl₂); pf = 184-186 °C; $[\alpha]_D^{20}$ = +9.07 (c = 0.52); $^1\text{H RMN}$ (400 MHz) δ 2.12 (d, 1 H, J = 12.7 Hz, H-5), 2.25 (t, 1 H, J = 11.2 Hz, H-8a), 2.37 (s, 3 H), 2.46 (s, 3 H), 2.49-2.54 (m, 1 H, H-5), 3.08 (dm, 1 H, J = 16.5 Hz, H-3), 3.29 (d, 1 H, J = 6.5 Hz, H-6), 3.34-3.36 (m, 1 H, H-1), 3.96 (dm, 1 H, J = 16.3 Hz, H-3), 4.24 (dd, 1 H, J = 11.4, 5.5 Hz, H-1), 5.04 (m, 1 H, H-4), 6.70 (d, 1 H, J = 2.7 Hz, H-8), 6.79-6.82 (m, 2 H), 7.12-7.14 (m, 3 H),

7.21 (d, 2 H, $J = 8.4$ Hz), 7.34-7.39 (m, 4 H), 7.68 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz); $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz) δ 21.5, 21.6, 37.1 (C-8a), 39.3 (C-5), 40.4 (C-6), 45.0 (C-3), 47.6 (C-1), 119.4 (C-4a), 125.8 (2 C), 126.8, 127.3, 127.6 (2 C), 127.8 (2 C), 128.3 (2 C), 129.8 (2 C), 130.0 (2 C), 131.4, 133.3, 139.1, 140.9, 142.4, 143.8, 146.8; **IR** (KBr): 3029, 2921, 2850, 1596, 1492, 1455, 1399, 1337, 1158, 1109, 1087, 1049, 961, 811, 753, 702, 678, 551 cm^{-1} ; **EM** (ES) m/z (%): 1029 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$, 1007 $[2\text{M}+\text{H}]^+$, 526 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 504 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$; **Anal. calcd para** $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{NO}_3\text{S}_2$: C 69.15, H 5.80, N 2.78, S 12.73; **encontrado**: C 68.97, H 5.74, N 2.67, S 12.81.

Datos parciales de 22k (de la mezcla): $R_f = 0.38$ (EtOAc-hexano); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 2.25 (s, 3 H), 2.45 (s, 3 H), 3.73 (dm, 1 H, $J = 6.4$ Hz), 4.17 (dd, 1 H, $J = 11.5, 5.7$ Hz), 4.79-4.99 (m, 1 H, H-4), 6.48 (d, 1 H, $J = 3.0$ Hz), 6.75-6.61 (m, 2 H), 6.93-6.99 (m, 5 H), 7.02-7.05 (m, 1 H).

II.8.3.19 Síntesis de (+)-(S)-4-(p-Tolil-N-tosilsulfoximinioil)nona-2-(E)-4-(Z)-dien-1-ol, 31.

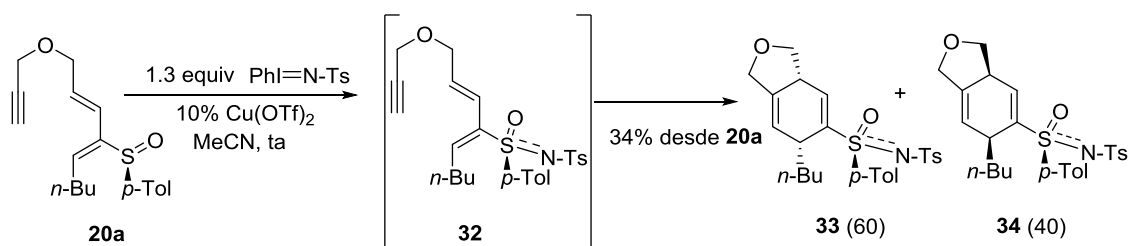


A una disolución del dienil sulfóxido **19a** (110 mg, 0.39 mmol, 1.0 equiv) en MeCN (6 mL/mmol) se añadió $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (15 mg, 0.04 mmol, 0.1 equiv), se agitó durante 5 min y se añadió $\text{PhI}=\text{NTs}^{104}$ (194 mg, 0.52 mmol, 1.3 equiv). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta observar la desaparición del sustrato de partida (CCF, 2 h). Se eliminó el disolvente a presión reducida para dar lugar a un crudo que tras purificación cromatográfica (10-50% EtOAc-hexano) condujo a **31** (98 mg, 0.22 mmol, 58%) como un aceite incoloro.

Datos de 31: $R_f = 0.36$ (80% EtOAc-hexano); $[\alpha]_D^{20} = +7.0$ ($c = 1.07$); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 0.83 (t, 3 H, $J = 7.1$ Hz, Me-*n*-Bu), 1.18-1.37 (m, 4 H, *n*-Bu), 1.69 (s ancho, 1 H, OH), 2.37 (s, 3 H), 2.41 (s, 3 H), 2.59 (m, 2 H, *n*-Bu), 4.16 (dd, 2 H, $J = 5.2, 1.6$ Hz, H-1), 5.97 (dt, 1 H, $J = 15.3, 5.3$ Hz, H-2), 6.35-6.44 (m, 2 H, H-3, H-5), 7.22 (d, 2 H, $J = 8.4$ Hz), 7.30 (d, 2 H, $J = 8.4$ Hz), 7.79 (d, 2 H, $J = 8.4$ Hz), 7.84 (d, 2 H, $J = 8.4$ Hz); $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ 13.8, 21.5, 21.6, 22.3, 28.4, 30.9, 62.8, 124.6, 126.6 (2 C), 127.6 (2 C), 129.1 (2 C), 129.9 (2 C), 134.9, 136.0, 138.7, 141.2, 142.6, 145.1, 145.3; **IR** (película): 3458, 3023, 2958, 2929, 2872, 1596, 1455, 1402, 1316, 1303, 1233, 1153, 1088, 1065, 1014, 813, 756, 658 cm^{-1} ; **EM** (IE) m/z (%): 447 $[\text{M}]^+$, 429 $[\text{M}-18]^+$, 139 (100%).

¹⁰⁴ El fenilyodinano $\text{PhI}=\text{NTs}$ fue preparado por acoplamiento en medio básico, KOH/metanol, de *p*-toluensulfonamida y yodosobenceno ($\text{PhI}=\text{O}$): Sodergren, M. J.; Alonso, D. A.; Bedekar, A. V.; Anderson, P. G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6897-6900.

II.8.3.20 Síntesis de (3a*R*,6*S*,*S*₅)-6-*n*-Butil-5-(*p*-tolil-*N*-tosilsulfoximinoil)-1,3,3a,6-tetrahidroisobenzofurano, **33 y de (3a*S*,6*R*,*S*₅)-6-*n*-Butil-5-(*p*-tolil-*N*-tosilsulfoximinoil)-1,3,3a,6-tetrahidroisobenzofurano, **34**.**

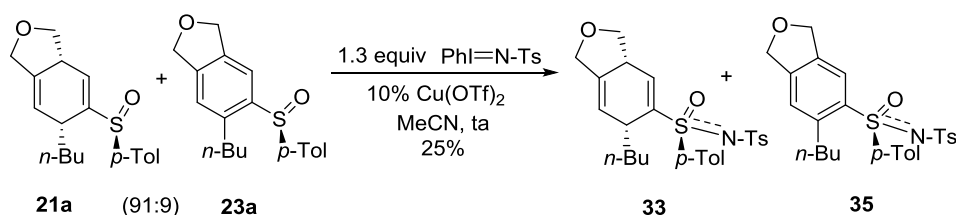


A una disolución del sulfinil dienino **20a** (48 mg, 0.14 mmol, 1.0 equiv) en MeCN (6 mL/mmol) se añadió Cu(OTf)₂ (5.8 mg, 0.016 mmol, 0.1 equiv), se agitó durante 5 min y se añadió PhI=NTs (78 mg, 0.21 mmol, 1.3 equiv). Se agitó a temperatura ambiente hasta observar la desaparición del sustrato de partida (CCF, 5 h). Se eliminó el disolvente a presión reducida para dar lugar a un crudo que tras purificación cromatográfica en gel de sílice (10-50% EtOAc-hexano) condujo a una mezcla inseparable 60:40 de **33** y **34** (23 mg, 0.04 mmol, 34%). No fue posible aislar puro **32**. Estos cicloaductos tienden a aromatizar con el tiempo por lo que no fue posible su caracterización completa.

Datos parciales de 32: R_f = 0.42 (50% EtOAc-hexano); ¹H RMN (300 MHz) δ 0.83 (t, 3 H, J = 7.1 Hz, *n*-Bu), 1.21-1.36 (m, 4 H, *n*-Bu), 2.36 (s, 3 H), 2.41 (s, 3 H), 2.59 (q, 2 H, J = 7.3 Hz), 3.99-4.07 (m, 4 H), 5.84 (dt, 1 H, J = 15.4, 5.9 Hz), 6.38 (t, 1 H, J = 7.9 Hz), 6.44 (d, 1 H, J = 15.4 Hz), 7.21-7.35 (m, 4 H), 7.77-7.85 (m, 4 H).

Datos parciales de 33 (de la mezcla): R_f = 0.26 (50% EtOAc-hexano); ¹H RMN (300 MHz) δ 0.66 (t, 3 H, J = 7.0 Hz, *n*-Bu), 2.37 (s, 3 H), 2.44 (s, 3 H), 5.39 (t, 1 H, J = 1.8 Hz, H-7), 7.20-7.25 (m, 2 H), 7.30-7.36 (m, 2 H), 7.78-7.86 (m, 4 H); EM (IE) m/z (%): 484 [M-1]⁺, 139 (100).

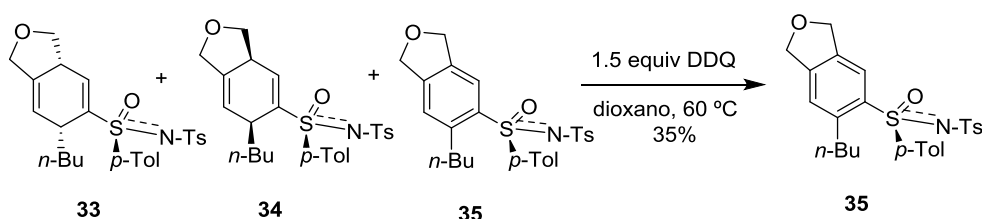
Datos parciales de 34 (de la mezcla): R_f = 0.26 (50% EtOAc-hexano); ¹H RMN (300 MHz) δ 0.66 (t, 3 H, J = 7.0 Hz, *n*-Bu), 2.37 (s, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 5.37 (t, 1 H, J = 1.8 Hz, H-7), 7.20-7.25 (m, 2 H), 7.30-7.36 (m, 2 H), 7.78-7.86 (m, 4 H).



Para asignar inequívocamente la selectividad de la cicloadición en el caso de las sulfoximas, se llevó a cabo la iminación de una mezcla (91:9) de **21a** y **23a**.

A una disolución de una mezcla (91:9) de **21a** y **23a** (19 mg, 0.06 mmol, 1.0 equiv) en MeCN (6 mL/mmol) se añadió Cu(OTf)₂ (2.0 mg, 0.006 mmol, 0.1 equiv), se agitó durante 5 min y se añadió PhI=NTs (30 mg, 0.08 mmol, 1.3 equiv). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta observar la desaparición del sustrato de partida (CCF, 4 h). Se eliminó el disolvente a presión reducida. En el espectro del crudo pudo verse que tan sólo se obtuvo **33** junto con un elevado porcentaje de la sulfoximina aromática **35**, lo cual confirma que la selectividad de la cicloadición se da a favor del mismo diastereómero que en el caso del sulfóxido.

II.8.3.21 Síntesis de (S)-5-*n*-Butil-6-(*p*-tolil-*N*-tosilsulfoximinioil)-1,3-dihidroisobenzofurano, **35**.



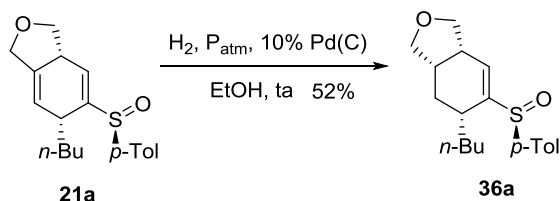
A una disolución de una mezcla de **33**, **34** y **35** (17 mg, 0.03 mmol) en dioxano (10 mL/mmol) bajo argón, se adicionaron 1.5 equiv de DDQ (11 mg, 0.05 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C y se mantuvo a esa temperatura hasta la desaparición del sustrato de partida (CCF, 18 h). El disolvente se eliminó a presión reducida y se obtuvo un crudo de reacción que se purificó por cromatografía (0-10% EtOAc-CH₂Cl₂) para dar **35** (5 mg, 0.01 mmol, 35%) como un aceite incoloro. La caracterización de **35** no pudo completarse debido a su difícil purificación.

Datos de 35: R_f = 0.66 (10% EtOAc-CH₂Cl₂); ¹H RMN (300 MHz) δ 0.75 (t, 3 H, J = 6.9 Hz, Me-*n*-Bu), 0.96-1.35 (m, 4 H, *n*-Bu), 2.36 (s, 3H), 2.40 (s, 3 H), 2.61-2.79 (m, 2 H, *n*-Bu), 5.07 (s, 2 H), 5.11 (s, 2 H), 7.12 (s, 1 H), 7.19 (d, 2 H, J = 8.2 Hz), 7.28 (d, 2 H, J = 8.5 Hz), 7.75 (d, 4 H, J = 8.4 Hz), 7.78 (d, 2 H, J = 8.2 Hz), 8.11 (s, 1 H).

II.8.4 Procedimiento general de hidrogenación a presión atmosférica de los cicloaductos.

A una disolución bajo argón del cicloaducto en cuestión (1.0 equiv) en EtOH (10 mL/mmol), se añadió un 10% mol de Pd(C), se colocó un globo de H₂ y se agitó hasta la desaparición del sustrato de partida (CCF). El crudo de reacción se filtró por celita con una placa filtrante empleando EtOH como disolvente y se eliminó éste a presión reducida para dar lugar a un crudo que se purificó mediante un filtrado en gel de sílice empleando en cada caso la mezcla de disolventes oportuna.

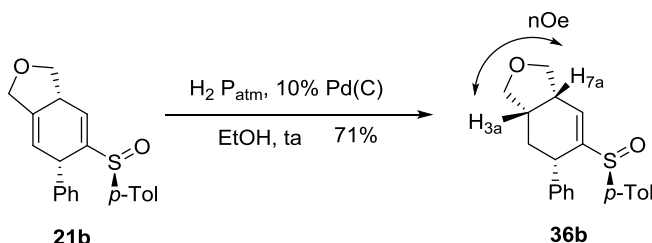
II.8.4.1 Síntesis de (+)-(3a*S*,5*R*,7a*S*,*S*_S)-5-*n*-Butil-6-(*p*-tolilsulfinil)-1,3,3a,4,5,7a-hexahidroisobenzofurano, **36a**.



A partir del cicloaducto **21a** (10 mg, 0.03 mmol), Pd(C) (3 mg, 0.003 mmol) e hidrógeno (P_{atm}) siguiendo el procedimiento general (2 días) se llegó a un crudo de reacción que se purificó por cromatografía (10-70% EtOAc-hexano) para dar **36a** (5 mg, 0.015 mmol, 52%) como un aceite incoloro.

Datos de 36a: $R_f = 0.13$ (50% EtOAc-hexano); $[\alpha]_D^{20} = +26.7$ ($c = 0.46$); $^1\text{H RMN}$ (400 MHz) δ 0.83 (t, 3 H, $J = 7.1$ Hz, Me-*n*-Bu), 1.05-1.44 (m, 6 H), 1.55-1.63 (m, 1 H), 1.74 (dt, 1 H, $J = 13.1, 4.8$ Hz, H-4), 1.84-1.90 (m, 1 H, H-3a), 2.18-2.30 (m, 1 H, H-5), 2.39 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 2.92-3.00 (m, 1 H, H-7a), 3.48 (dd, 1 H, $J = 9.2, 8.2$ Hz, H-3), 3.64 (dd, 1 H, $J = 8.7, 1.9$ Hz, H-1), 3.95 (dd, 1 H, $J = 8.7, 5.9$ Hz, H-1), 4.10 (t, 1 H, $J = 8.4$ Hz, H-3), 6.76 (dd, 1 H, $J = 4.8, 2.1$ Hz, H-7), 7.27 (d, 2 H, $J = 7.9$ Hz), 7.52 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz); $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz) δ 13.9, 21.5, 22.6, 27.7, 31.2, 31.9, 34.6, 36.5, 39.9, 71.7, 74.1, 126.1, 126.6 (2 C), 130.1 (2 C), 139.8, 142.3, 147.0; IR (película): 2927, 2857, 1732, 1596, 1492, 1456, 1378, 1261, 1082, 1050, 1015, 809 cm^{-1} ; EM (IE) m/z (%): 318 $[\text{M}]^+$, 301 (100); Anal. calcd para $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{S}$: C 71.66, H 8.23, S 10.07; encontrado: C 71.42, H 8.15, S 10.13.

II.8.4.2 Síntesis de (+)-(3a*S*,5*S*,7a*S*,*S*_S)-5-Fenil-6-(*p*-tolilsulfinil)-1,3,3a,4,5,7a-hexahidroisobenzofurano, **36b**.



A partir del cicloaducto **21b** (60 mg, 0.18 mmol), Pd(C) (20 mg, 0.018 mmol) e hidrógeno (P_{atm}) siguiendo el procedimiento general (20 h) se llegó a un crudo de reacción que se purificó por cromatografía (20-70% EtOAc-hexano) para dar **36b** (43 mg, 0.13 mmol, 71%) como un sólido blanco.

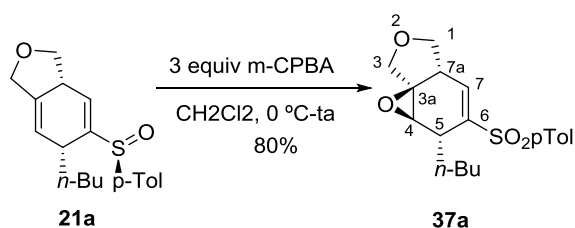
Datos de 36b: $R_f = 0.28$ (70% EtOAc-hexano); $\text{pf} = 145\text{-}147$ $^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_D^{20} = +14.8$ ($c = 1.22$); $^1\text{H RMN}$ (400 MHz-COSY) δ 1.65 (q ap, 1 H, $J = 13.0$ Hz, H-4), 1.82 (dt, 1 H, $J = 13.3, 4.8$ Hz,

H-4), 2.30 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 2.25-2.35 (m, 1 H, H-3a), 2.85 (dq, 1 H, $J = 11.1, 2.5$ Hz, H-5), 2.95-3.03 (m, 1 H, H-7a), 3.51 (dd, 1 H, $J = 8.8, 1.8$ Hz, H-3), 3.56 (t, 1 H, $J = 8.4$ Hz, H-1), 3.88 (dd, 1 H, $J = 8.8, 5.9$ Hz, H-3), 4.12 (t, 1 H, $J = 8.4$ Hz, H-1), 6.86-6.88 (m, 3 H), 7.06 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz), 7.10 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz), 7.17-7.21 (m, 3 H); ^{13}C RMN (75 MHz) δ 21.5, 36.9, 37.2, 39.8, 42.2, 71.8, 73.8, 126.7 (2 C), 127.0, 127.3, 128.5 (2 C), 128.9 (2 C), 129.8 (2 C), 139.2, 140.5, 142.3, 146.8. **NOESY-2D** (400 MHz): se observa un punto de correlación entre H-3a y H-7a; **IR** (KBr): 2924, 2849, 1631, 1595, 1493, 1455, 1084, 1043, 1014, 816, 759, 700, 516 cm^{-1} ; **EM** (ES) m/z (%): 361 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 339 $[\text{M}+\text{H}]^+$; **Anal. calcd para** $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{S}$: C 74.52, H 6.55, S 9.47; **encontrado**: C 74.67, H 6.46, S 9.51.

II.8.5 Procedimiento general de oxidación-epoxidación con *m*-CPBA de los cicloaductos.

A una disolución bajo argón del cicloaducto (1.0 equiv) en CH_2Cl_2 anhidro (10 mL/mmol) enfriada a 0 °C, se añadió *m*-CPBA (3 equiv). La mezcla se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente y se agitó hasta observar la desaparición del sustrato de partida (CCF). Se hidrolizó con disolución 1 M de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ y disolución saturada de NaHCO_3 , se diluyó con CH_2Cl_2 , se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con CH_2Cl_2 (x 2), las fases orgánicas juntas se secaron con MgSO_4 , se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida para dar un crudo de reacción que se purificó en cada caso mediante cromatografía en gel de sílice empleando la mezcla adecuada de disolventes.

II.8.5.1 Síntesis de (+)-(3a*R*,*R*,5*R*,7a*S*)-5-*n*-Butil-3a,4-epoxi-6-tosil-1,3,3a,4,5,7a-hexahidrobenzofurano, **37a**.

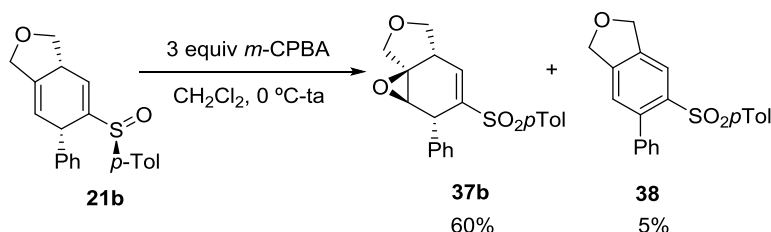


A partir del cicloaducto **21a** (28 mg, 0.09 mmol) y *m*-CPBA (67 mg, 0.27 mmol) siguiendo el procedimiento general (3 días), se llegó a un crudo de reacción que se purificó por cromatografía (50% CH_2Cl_2 -hexano/10% EtOAc- CH_2Cl_2) para dar **37a** (27 mg, 0.072 mmol, 80%) como un sólido blanco.

Datos de 37a: $R_f = 0.40$ (50% EtOAc-hexano); $\text{pf} = 138\text{-}140$ °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +61.8$ ($c = 1.07$); ^1H RMN (400 MHz-COSY) δ 0.81 (t, 3 H, $J = 7.1$ Hz, Me-*n*-Bu), 1.09-1.26 (m, 4 H), 1.72-1.90 (m, 2 H), 2.41 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 2.92 (quint ap, 1 H, $J = 3.1$ Hz, H-5), 3.09 (s, 1 H, H-4), 3.22-3.29 (m, 1 H, H-7a), 3.55 (dd, 1 H, $J = 11.2, 8.4$ Hz, H-1), 3.80 (d, 1 H, $J = 9.9$ Hz, H-3), 3.94 (d, 1 H, $J = 9.9$ Hz, H-3), 4.34 (t, 1 H, $J = 8.3$ Hz, H-1), 6.84 (dd, 1 H, $J = 5.1, 0.9$ Hz, H-7), 7.31 (d,

2 H, $J = 7.9$ Hz), 7.69 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz); ^{13}C RMN (75 MHz) δ 12.3, 21.6, 22.6, 27.9, 30.6, 35.1, 39.8, 62.1, 64.1, 67.3, 70.6, 128.1 (2 C), 129.8 (2 C), 132.1, 136.1, 142.1, 144.6; IR (KBr): 2955, 2927, 2872, 1642, 1596, 1465, 1303, 1143, 1092, 1083, 1044, 1008, 902, 686, 544 cm^{-1} ; EM (ES) m/z (%): 371 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; Anal. calcd para $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{S}$: C 68.64, H 7.28, S 9.64; encontrado: C 68.36, H 7.09, S 9.55.

II.8.5.2 Síntesis de (+)-(3a*R*,*R*,5*R*,7*a**S*)-5-Fenil-3a,4-epoxi-6-tosil-1,3,3a,4,5,7a-hexahidrobenzofurano, **37b** y de 5-Fenil-6-tosil-1,3-dihidroisobenzofurano, **38**.

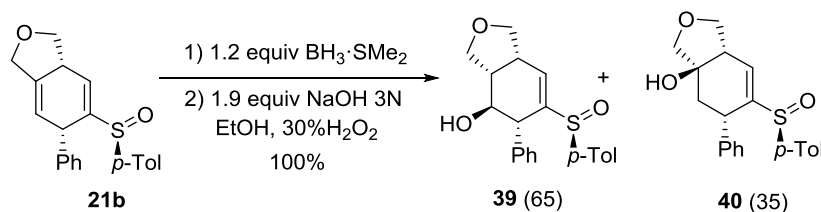


A partir del cicloaducto **21b** (82 mg, 0.24 mmol) y *m*-CPBA (124 mg, 0.72 mmol), siguiendo el procedimiento general (3 días), se llegó a un crudo de reacción que se purificó por cromatografía (10-50% EtOAc-hexano) para dar **37b** (53 mg, 0.14 mmol, 60%) como un sólido blanco, y **38** (4 mg, 0.012 mmol, 5%) como un sólido blanco.

Datos de 37b: $R_f = 0.48$ (50% EtOAc-hexano); $\text{pf} = 179\text{-}182$ °C; $[\alpha]_D^{20} = +59.8$ ($c = 0.93$); ^1H RMN (400 MHz-COSY) δ 2.23 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 3.09 (s, 1 H, H-4), 3.38 (m, 1 H, H-7a), 3.64 (d, 1 H, $J = 8.7$ Hz), 3.67 (d, 1 H, $J = 8.4$ Hz), 3.88 (d, 1 H, $J = 10.0$ Hz, H-2), 4.23 (d, 1 H, $J = 3.4$ Hz, H-5), 4.43 (t, 1 H, $J = 8.3$ Hz, H-1), 6.86 (m, 2 H), 6.91 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz), 7.00-7.09 (m, 4 H), 7.18 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz); ^{13}C RMN (100 MHz) δ 21.4, 40.0, 42.5, 61.9, 64.0, 67.5, 71.1, 127.6, 127.8 (2 C), 128.6 (2 C), 128.9 (2 C), 129.3 (2 C), 132.3, 136.6, 136.7, 142.3, 143.7; IR (KBr): 3027, 2923, 1644, 1598, 1492, 1457, 1305, 1147, 1089, 1040, 702, 684, 538 cm^{-1} ; EM (ES) m/z (%): 391 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 369 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Anal. calcd para $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{S}$: C 71.56, H 5.72, S 9.10; encontrado: C 71.67, H 5.68, S 9.23.

Datos de 38: $R_f = 0.60$ (70% EtOAc-hexano); $\text{pf} = 161\text{-}165$ °C; ^1H RMN (400 MHz) δ 2.31 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 5.12 (s, 2 H), 5.22 (s, 2 H), 6.92-6.97 (m, 4 H), 7.04-7.07 (m, 3 H), 7.15-7.19 (m, 2 H), 7.26-7.30 (m, 1 H), 8.29 (s, 1 H); ^{13}C RMN (100 MHz) δ 21.5, 73.2, 73.3, 121.4, 125.2, 127.2 (2 C), 127.6, 127.7 (2 C), 128.9 (2 C), 130.1 (2 C), 137.8, 138.0, 138.9, 139.5, 141.8, 143.4, 144.4; IR (KBr): 2921, 1631, 1460, 1306, 1162, 1138, 1088, 710, 555 cm^{-1} ; EM (ES) m/z (%): 373 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 351 $[\text{M}+1]^+$.

II.8.6 Síntesis de (–)-(3a*S*,4*S*,5*R*,7a*S*,*S*_S)-5-Fenil-6-(*p*-tolilsulfinil)-1,3,3a,4,5,7a-hexahidro-2-benzofuran-4-ol, **39 y de (3a*R*,5*S*,7a*S*,*S*_S)-5-Fenil-6-(*p*-tolilsulfinil)-1,4,5,7a-tetrahidro-2-benzofuran-3a-ol, **40**.**

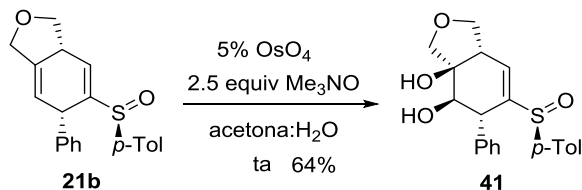


A una disolución bajo argón de **21b** (23 mg, 0.07 mmol, 1.0 equiv) en THF anhidro (10 mL/mmol) enfriada a $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$, se añadió $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ (50 μL , 0.09 mmol, 1.2 equiv) gota a gota. La mezcla se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 h, hasta observar la desaparición del producto de partida por CCF. Se enfrió la disolución de nuevo a $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se añadió EtOH (0.6 mL/mmol), NaOH (43 μL , 0.13 mmol, 1.9 equiv) y H_2O_2 (43 μL , 0.42 mmol, 6.0 equiv). Se agitó a temperatura ambiente durante 2 h 30 min y se añadió H_2O destilada, se añadió EtOAc, se separaron las fases, se extrajo la fase acuosa con EtOAc (x 2), se secaron las fases orgánicas juntas con MgSO_4 anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida para dar una mezcla 65:35 de **39** y **40**. La purificación cromatográfica (0-10% MeOH- CH_2Cl_2) condujo a **39** puro (11 mg, 0.031 mmol, 44%) como un sólido blanco y a una mezcla de **39** y **40** (14 mg, 0.039 mmol, 56%) como un aceite incoloro.

Datos de 39: $R_f = 0.37$ (7% MeOH- CH_2Cl_2); $\text{pf} = 245\text{--}247\text{ }^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -20.3$ ($c = 1.13$); ^1H RMN (400 MHz-COSY) δ 1.80 (d, 1 H, $J = 3.4$ Hz, OH), 2.29-2.34 (m, 1 H, H-3a), 2.37 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 2.80 (dt, 1 H, $J = 8.9, 2.3$ Hz, H-5), 3.20-3.28 (m, 1 H, H-7a), 3.57 (t, 1 H, $J = 8.6$ Hz, H-1), 3.69 (ddd, 1 H, $J = 10.9, 8.9, 3.4$ Hz, H-4), 3.89 (dd, 1 H, $J = 9.3, 5.6$ Hz, H-3), 4.04 (dd, 1 H, $J = 9.3, 1.6$ Hz, H-3), 4.18 (t, 1 H, $J = 8.7$ Hz, H-1), 6.89 (dd, 1 H, $J = 4.5, 2.5$ Hz, H-7), 6.95-6.99 (m, 2 H), 7.07 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz), 7.16 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz), 7.29-7.31 (m, 3 H); ^{13}C RMN (100 MHz) δ 21.5, 40.9, 43.7, 50.1, 71.4, 72.0, 74.5, 126.7 (2 C), 127.0, 128.2 (2 C), 128.7 (2 C), 129.8 (2 C), 130.1, 136.5, 138.7, 142.5, 144.2; **NOESY-2D** (400 MHz): existe punto de cruce entre H-7a y H-3a; **IR** (KBr): 3420, 3049, 2925, 2868, 1632, 1494, 1455, 1088, 1022, 1009, 811, 756, 706, 514 cm^{-1} ; **EM** (ES) m/z (%): 377 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 355 $[\text{M}+1]^+$.

Datos parciales de 40: $R_f = 0.28$ (7%, MeOH- CH_2Cl_2); ^1H RMN (400 MHz) δ 2.32 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 2.54 (s, 1 H, OH), 2.87-2.95 (m, 1 H), 3.08-3.15 (m, 1 H), 3.51-3.68 (m, 4 H), 4.32 (t, 1 H, $J = 8.9$ Hz), 6.80 (dd, 1 H, $J = 4.5, 2.2$ Hz), 6.89-6.92 (m, 2 H), 7.09-7.14 (m, 4 H), 7.18-7.23 (m, 3 H).

II.8.7 Síntesis de (+)-(3a*R*,4*R*,5*R*,7a*S*,*S*₅)-5-Fenil-6-(*p*-tolilsulfinil)-1,3,3a,4,5,7a-hexahidroisobenzofuran-3a,4-diol, **41**.



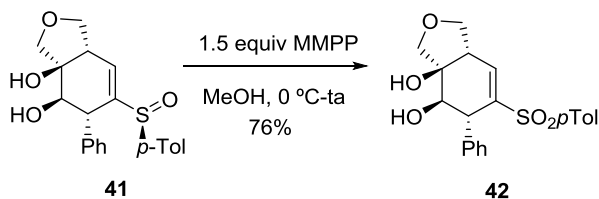
A una disolución de **21b** (45 mg, 0.13 mmol, 1.0 equiv) en una mezcla acetona:H₂O (9:1) (10 mL/mmol) se añadió Me₃NO (37 mg, 0.33 mmol, 2.5 equiv) y bajo agitación y a temperatura ambiente se añadió gota a gota OsO₄ (disolución 2.5% en peso en *t*-butanol, 88 μ L, 0.007 mmol, 0.05 equiv). Se agitó hasta observar la desaparición del sustrato de partida (CCF, 20 h). Se hidrolizó con disolución 1 M de Na₂S₂O₄ (5 mL/mmol) y se eliminó el disolvente a presión reducida; se filtró en gel de sílice empleando EtOAc como disolvente. Se eliminó nuevamente el disolvente a presión reducida para dar un crudo que tras purificación cromatográfica (0-80% EtOAc-CH₂Cl₂) condujo al diol **41** (31 mg, 0.083 mmol, 64%) como un sólido blanco.

Datos de 41: *R*_f = 0.15 (EtOAc); *pf* = 191-194 °C; [α]_D²⁰ = +5.8 (*c* = 1.01); ¹H RMN (400 MHz-COSY) δ 2.07 (d, 1 H, *J* = 3.8 Hz, OH), 2.36 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 2.75 (s, 1 H, OH), 3.06 (dt, 1 H, *J* = 9.1, 2.2 Hz, H-5), 3.17-3.23 (m, 1 H, H-7a), 3.61 (d, 1 H, *J* = 9.1 Hz, H-3), 3.66 (t, 1 H, *J* = 8.6 Hz, H-1), 3.84 (dd, 1 H, *J* = 9.1, 3.8 Hz, H-4), 3.96 (d, 1 H, *J* = 9.1 Hz, H-3), 4.34 (t, 1 H, *J* = 9.1 Hz, H-1), 6.78 (dd, 1 H, *J* = 4.2, 2.4 Hz, H-7), 6.94-6.96 (m, 2 H), 7.06-7.09 (m, 2 H), 7.15 (d, 2 H, *J* = 8.4 Hz), 7.28-7.31 (m, 3 H); ¹³C RMN (100 MHz) δ 21.5, 46.0, 46.8, 72.2, 75.7, 75.8, 78.5, 126.2, 127.1 (2 C), 128.2, 128.8 (2 C), 129.9 (2 C), 130.1 (2 C), 136.2, 138.3, 142.7, 142.9; IR (KBr): 3412, 2922, 1638, 1493, 1452, 1320, 1082, 1041, 913, 811, 749, 702, 646, 515 cm⁻¹; EM (ES) *m/z* (%): 393 [M+Na]⁺, 371 [M+H]⁺; **Anal. calcd para** C₂₁H₂₂O₄S: C 68.08, H 5.99, S 8.66; **encontrado:** C 68.13, H 6.09, S 8.93.

II.8.8 Procedimiento general de oxidación de sulfóxido a sulfona con *m*-CPBA ó MMPP.

A una disolución bajo argón del sulfóxido (1.0 equiv) en CH₂Cl₂ anhidro (10 mL/mmol, para *m*-CPBA) o en MeOH anhidro (10 mL/mmol, para MMPP) enfriada a 0 °C, se añadió *m*-CPBA (1.2 equiv) o MMPP (1.5 equiv). La mezcla se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente (MMPP) y se mantuvo a 0 °C (*m*-CPBA) y se agitó hasta observar la desaparición del sustrato de partida (CCF). Se hidrolizó con disolución 1 M de Na₂S₂O₄ y disolución saturada de NaHCO₃, se diluyó con CH₂Cl₂, se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (x 2), las fases orgánicas juntas se secaron con MgSO₄, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida para dar un crudo de reacción que se purificó en cada caso mediante cromatografía en gel de sílice empleando la mezcla adecuada de disolventes.

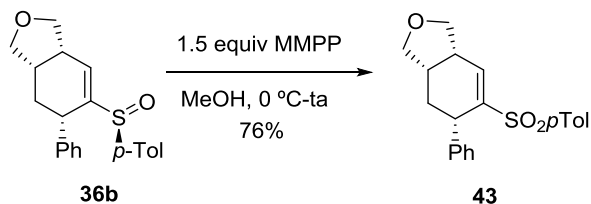
II.8.8.1 Síntesis de (+)-(3aR,4R,5R,7aS)-5-Fenil-6-tosil-1,3,3a,4,5,7a-hexahidroisobenzofuran-3a,4-diol, **42**.



A partir de **41** (31 mg, 0.082 mmol) y MMPP (61 mg, 0.123 mmol) siguiendo el procedimiento general (20 h) se obtuvo un crudo que tras cromatografía en gel de sílice (30-100% EtOAc-hexano) condujo a **42** (24 mg, 0.062 mmol, 76%) como un sólido blanco.

Datos de 42: R_f = 0.40 (EtOAc); pf = 200-207 °C; $[\alpha]_D^{20}$ = +35.7 (c = 0.30); 1H RMN (300 MHz, CD_3OD -COSY) δ 2.35 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 3.13 (dtd, 1 H, J = 6.4, 5.1, 1.6 Hz, H-7a), 3.39 (d, 1 H, J = 9.3 Hz, H-3), 3.68 (d, 1 H, J = 9.5 Hz, H-3), 3.79 (dd, 1 H, J = 8.8, 6.3 Hz, H-1), 3.86 (d, 1 H, J = 6.6 Hz, H-5), 3.99 (d, 1 H, J = 6.6 Hz, H-4), 4.26 (t, 1 H, J = 8.5 Hz, H-1), 6.92-7.12 (m, 7 H), 7.22-7.29 (m, 3 H); ^{13}C RMN (75 MHz, CD_3OD) δ 21.4, 48.8, 49.2, 72.4, 75.6, 76.1, 79.8, 127.8, 128.8 (2 C), 128.9 (2 C), 130.5 (2 C), 130.8 (2 C), 138.7, 139.1, 140.5, 142.4, 145.1; IR (KBr): 3448, 2920, 2868, 1632, 1452, 1298, 1146, 1059, 918, 810, 700, 678, 557 cm^{-1} ; EM (ES) m/z (%): 795 $[2M+Na]^+$, 409 $[M+Na]^+$, 387 $[M+H]^+$; Anal. calcd para $C_{21}H_{22}O_5S$: C 65.27, H 5.74, S 8.30; encontrado: C 65.36, H 5.99, S 8.21.

II.8.8.2 Síntesis de (+)-(3aS,5S,7aS)-5-Fenil-6-tosil-1,3,3a,4,5,7a-hexahidro-2-benzofurano, **43**.

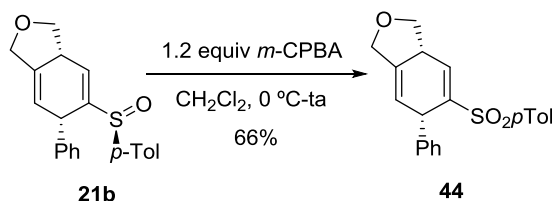


A partir de **36b** (47 mg, 0.14 mmol) y MMPP (84 mg, 0.17 mmol) siguiendo el procedimiento general (17 h) se obtuvo un crudo que tras cromatografía en gel de sílice (10-50% EtOAc-hexano) condujo a **43** (52 mg, 0.14 mmol, 76%) como un sólido blanco.

Datos de 43: R_f = 0.46 (70% EtOAc-hexano); pf = 190-195 °C; $[\alpha]_D^{20}$ = +13.1 (c = 0.67); 1H RMN (300 MHz) δ 1.79 (ddd, 1 H, J = 13.9, 10.8, 9.5 Hz, H-4), 2.00 (dt, 1 H, J = 13.9, 5.3 Hz, H-4), 2.31 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 2.37-2.49 (m, 1 H, H-3a), 3.07-3.17 (m, 1 H, H-7a), 3.49 (dd, 1 H, J = 8.8, 2.5 Hz, H-3), 3.68 (t, 1 H, J = 8.2 Hz, H-1), 3.84 (dd, 1 H, J = 8.8, 6.4 Hz, H-3), 3.85-3.89 (m, 1 H, H-5), 4.16 (t, 1 H, J = 8.5 Hz, H-1), 6.80-6.83 (m, 2 H), 6.88-7.03 (m, 5 H), 7.10 (d, 2 H, J = 8.3 Hz), 7.36 (dd, 1 H, J = 5.3, 1.8 Hz, H-7); ^{13}C RMN (75 MHz) δ 21.4, 35.2, 36.2, 40.1,

41.2, 71.4, 73.2, 126.5, 127.4 (2 C), 127.8 (2 C), 128.8 (2 C), 129.1 (2 C), 137.5, 139.4, 139.9, 143.0, 144.3; **IR** (KBr): 2923, 2851, 1626, 1453, 1300, 1139, 1056, 679, 527 cm^{-1} ; **EM** (ES) m/z (%): 393 $[\text{M}+\text{K}]^+$, 355 $[\text{M}+1]^+$.

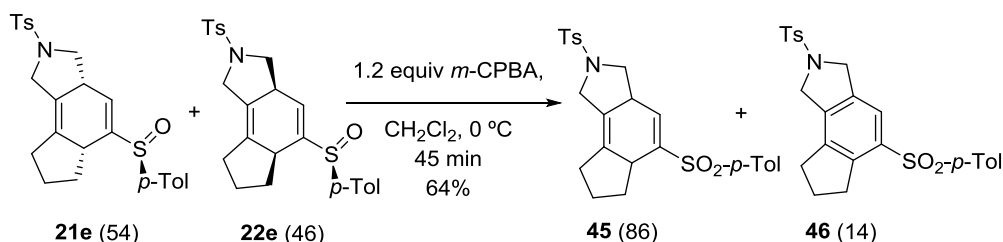
II.8.8.3 Síntesis de (–)-(3a*R*,6*S*)-6-Fenil-5-tosil-1,3,3a,6-tetrahidro-2-benzofurano, **44**.



A partir de **21b** (29 mg, 0.086 mmol) y *m*-CPBA (28 mg, 0.103 mmol, 1.2 equiv), siguiendo el procedimiento general (1 h) se obtuvo un crudo que tras purificación cromatográfica (10-50% EtOAc-hexano) condujo a **44** (20 mg, 0.056 mmol, 66%) como un sólido blanco.

Datos de 44: R_f = 0.37 (50% EtOAc-hexano); pf = 140-143 °C; $[\alpha]_D^{20}$ = -29.4 (c = 0.63); **^1H RMN** (300 MHz-COSY) δ 2.28 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 3.41-3.57 (m, 2 H, H-3, H-3a), 4.23 (d, 1 H, J = 12.2 Hz, H-1), 4.34-4.45 (m, 2 H, H-3, H-1), 4.47-4.53 (m, 1 H, H-6), 5.37 (t, 1 H, J = 1.8 Hz, H-7), 6.82-7.07 (m, 9 H), 7.34 (t, 1 H, J = 2.8 Hz, H-4); **^{13}C RMN** (100 MHz) δ 21.4, 41.2, 43.3, 68.8, 70.8, 120.1, 126.9 (2 C), 127.3 (2 C), 128.1 (2 C), 129.0 (2 C), 129.5, 134.2, 134.6, 137.5, 139.9, 142.9, 144.6; **IR** (KBr): 3054, 3027, 2917, 1622, 1493, 1453, 1312, 1143, 1076, 809, 700, 682, 553 cm^{-1} ; **EM** (ES) m/z (%): 375 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 353 $[\text{M}+1]^+$.

II.8.8.4 Síntesis de 2,5-Ditosil-1,2,3,3a,5a,6,7,8-octahidrociclopenta[*e*]isoindol, **45**.

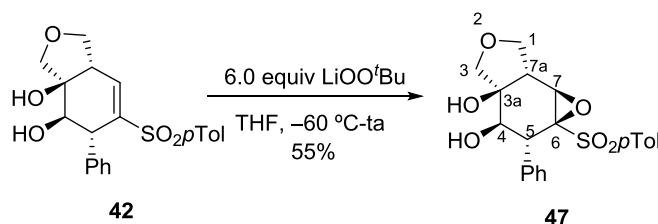


A partir de una mezcla 54:46 de **21e** y **22e** (8 mg, 0.017 mmol, 1.0 equiv), *m*-CPBA (5 mg, 0.021 mmol, 1.2 equiv), siguiendo el procedimiento general (45 minutos), se obtuvo **45**. La purificación cromatográfica (5-30% EtOAc-hexano) condujo a una mezcla inseparable (86:14) de **45** y el producto aromatizado **46** (6 mg, 0.011 mmol, 64%).

Datos parciales de 45 (de la mezcla): **^1H RMN** (300 MHz) δ 0.97-1.08 (m, 2 H), 1.68-1.79 (m, 2 H), 2.06-2.17 (m, 2 H), 2.41 (s, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 2.62 (dd, 1 H, J = 10.8, 8.9 Hz), 2.77-2.94 (m, 1 H), 3.25-3.38 (m, 1 H), 3.58 (dm, 1 H, J = 13.4 Hz), 3.86-3.95 (m, 2 H), 6.89 (t, 1 H, J = 2.4 Hz, H-4), 7.29 (d, 2 H, J = 7.8 Hz), 7.32 (d, 2 H, J = 7.8 Hz), 7.67 (d, 2 H, J = 8.0 Hz), 7.69

(d, 2 H, $J = 7.9$ Hz); **HRMS** (ES) calcd para $C_{25}H_{28}NO_4S_2$ $[M+H]^+$: 470.1460; **encontrada**: 470.1483.

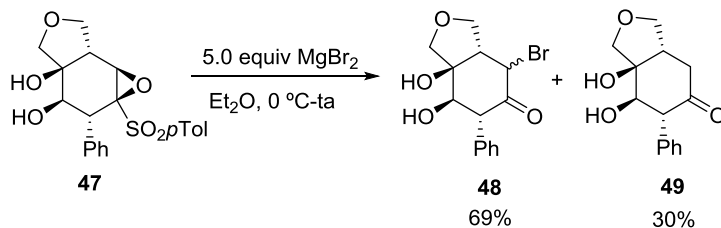
II.8.9 Síntesis de (–)-(3a*R*,4*R*,5*R*,6*R*,7*R*,7a*R*)-5-Fenil-6,7-epoxi-6-tosil-1,3,3a,4,5,6,7,7a-octahidroisobenzofuran-3a,4-diol, 47.



En un matraz de dos bocas bajo argón y empleando tapones de polietileno, se cargó THF seco (10 mL/mmol), se enfrió a 0 °C y se añadió *n*-BuLi (disolución 1.6 M en hexano, 0.31 mL, 0.50 mmol, 6.0 equiv), y HOO^tBu (disolución 80% en peso en *t*-BuOO-*t*-Bu, 54 μL , 0.54 mmol, 6.5 equiv). La mezcla se agitó 30 min y se llevó a –60 °C. Se añadió entonces lentamente una disolución del sulfinil diol **42** (previamente secado sobre tamiz molecular 4Å) (32 mg, 0.083 mmol, 1.0 equiv) en THF seco (10 mL/mmol). La mezcla se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente bajo constante agitación hasta la desaparición del sustrato de partida (CCF, 2 días). Se hidrolizó con disolución 1 M de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$, se extrajo con EtOAc (x 3), se secó con MgSO_4 , se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida para conducir a un crudo que se purificó por cromatografía (20-100% EtOAc- CH_2Cl_2) para dar **47** (18 mg, 0.045 mmol, 55%) como un sólido blanco.

Datos de 47: $R_f = 0.22$ (40% EtOAc-hexano); $\text{pf} = 227\text{--}229^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{20} = -46.4$ ($c = 0.11$); **^1H RMN** (400 MHz-COSY) δ 2.40 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 2.62 (d, 1 H, $J = 8.6$ Hz, OH), 2.91 (qd, 1 H, $J = 4.6, 1.2$ Hz, H-7a), 3.16 (s, 1 H, OH), 3.41 (d, 1 H, $J = 9.8$ Hz, H-3), 3.50 (d, 1 H, $J = 9.8$ Hz, H-3), 3.60 (d, 1 H, $J = 6.0$ Hz, H-5), 3.85 (dd, 1 H, $J = 8.4, 5.8$ Hz, H-4), 4.06 (s, 1 H, H-7), 4.08 (dd, 1 H, $J = 9.5, 4.6$ Hz, H-1), 4.24 (dd, 1 H, $J = 9.5, 7.9$ Hz, H-1), 7.17 (d, 2 H, $J = 8.5$ Hz), 7.18–7.31 (m, 5 H), 7.32 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz); **^{13}C RMN** (75 MHz) δ 21.7, 45.8, 47.1, 59.0, 69.9, 74.1, 74.6, 76.7, 78.1, 128.1 (2 C), 128.2 (2 C), 129.0 (2 C), 129.6 (2 C), 130.6, 132.9, 133.2, 145.4; **IR** (KBr): 3435, 2923, 2851, 1631, 1321, 1148, 1085, 934, 809, 702, 536 cm^{-1} ; **EM** (ES) m/z (%): 425 $[M+\text{Na}]^+$; **Anal. calcd para** $C_{21}H_{22}O_6S$: C 62.67, H 5.51, S 7.97; **encontrado**: C 62.89, H 5.89, S 8.05.

II.8.10 Síntesis de (3a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*)-4-Bromo-7,7a-dihidroxi-6-fenilhexahidroisobenzofuran-5-(1*H*)-ona, **48.**

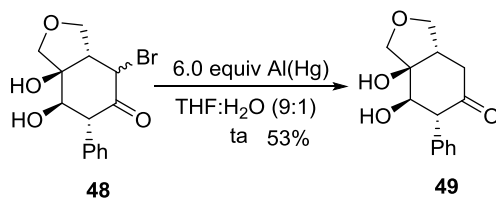


En un matraz de dos bocas bajo argón y provisto de un refrigerante se cargaron limaduras de Mg(0) (39 mg, 1.6 mmol, 1 equiv), se añadió Et₂O (5 mL/mmol) y se goteó bajo agitación 1,2-dibromoetano (0.16 mL, 1.9 mmol, 1.2 equiv). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta observar la desaparición del Mg.

Sobre una disolución de **47** (10 mg, 0.025 mmol) en una mezcla Et₂O:CH₂Cl₂ (50:50) enfriada a 0 °C y bajo argón, se gotearon 0.63 mL de la disolución de MgBr₂ en Et₂O (0.2 M, 0.63 mL, 0.125 mmol, 5.0 equiv) preparada previamente. La mezcla se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente y se agitó hasta observar la desaparición del sustrato de partida (CCF, 20 h). Se hidrolizó con disolución 5% de NaHCO₃ y disolución 1 M de Na₂S₂O₄ y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (x 3), se secó con MgSO₄, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en gel de sílice (30-100% EtOAc-hexano) y condujo a **48** (5 mg, 0.017 mmol, 69%), como un aceite incoloro y a **49** (2 mg, 0.008 mmol, 30%), como un sólido blanco.

Datos parciales de una mezcla de epímeros en C-4 de **48:** $R_{f1} = 0.44$, $R_{f2} = 0.38$ (EtOAc); ¹H RMN (300 MHz) δ 4.96 (d, 1 H, $J = 6.4$ Hz, H-4 del epímero A), 5.04 ppm (d, 1 H, $J = 5.1$ Hz, H-4, epímero B), 7.17-7.44 (m, aromáticos); **EM** (ES) m/z (%): 351 [M(Br⁸¹)+Na]⁺, 349 [M(Br⁷⁹)+Na]⁺.

II.8.11 Síntesis de (-)-(3a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*)-7,7a-Dihidroxi-6-fenilhexahidroisobenzofuran-5-(1*H*)-ona, **49.**

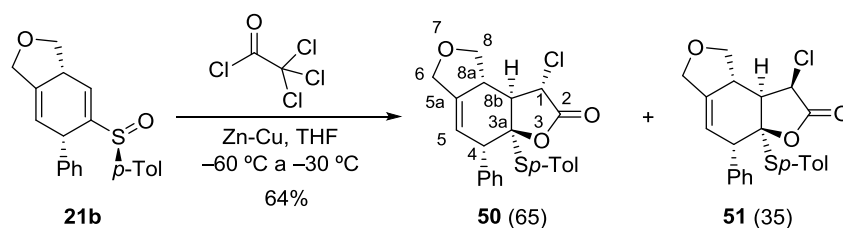


A una disolución de **48** (10 mg, 0.031 mmol, 1.0 equiv) en una mezcla THF:H₂O (9:1) (30 mL/mmol) se añadieron unas tiras de Al amalgamado (5 mg de Al, 0.186 mmol, 6 equiv) (tiras de Al sumergidas durante unos segundos en disolución 10% de HgCl₂ en agua, luego en EtOH, y por último en Et₂O). Se agitó a temperatura ambiente hasta observar la desaparición del

sustrato de partida (CCF, 20 h). EL crudo resultante se filtró por celita y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100% EtOAc-CH₂Cl₂) para dar **49** (4 mg, 0.016 mmol, 53%), como un sólido blanco.

Datos de 49: R_f = 0.38 (EtOAc); pf = 138-142 °C; $[\alpha]_D^{20}$ = -59.3 (c = 0.26); 1H RMN (400 MHz-COSY) δ 2.40 (dd, 1 H, J = 17.4, 10.7 Hz, H-4), 2.75 (d, 1 H, J = 10.7 Hz, H-4), 2.72-2.80 (m, 1 H, H-3a), 3.56 (dd, 1 H, J = 9.2, 6.6 Hz, H-3), 3.77 (d, 1 H, J = 9.1 Hz, H-1), 3.82 (d, 1 H, J = 11.6 Hz, H-6), 4.06 (d, 1 H, J = 9.1 Hz, H-1), 4.19 (d, 1 H, J = 11.6 Hz, H-7), 4.21 (dd, 1 H, J = 9.2, 7.5 Hz, H-3), 7.14-7.18 (m, 2 H), 7.30-7.42 (m, 3 H); ^{13}C RMN (100 MHz) δ 40.0, 42.7, 58.5, 72.6, 73.6, 77.6, 78.9, 128.2, 129.2 (2 C), 129.5 (2 C), 134.7, 207.0 (C=O); IR (KBr): 3440, 2924, 2851, 1713, 1630, 1071, 1029 cm⁻¹; EM (ES) m/z (%): 271 [M+Na]⁺; Anal. calcd para C₁₄H₁₆O₄: C 67.73, H 6.50; encontrado: C 67.92, H 6.76.

II.8.12 Lactonización dirigida por el grupo sulfóxido de los cicloaductos.



A una disolución de **21b** (28 mg, 0.083 mmol, 1.0 equiv) en THF anhidro (20 mL/mmol), se añadió Zn-Cu¹⁰⁵ (84 mg, 1.3 mmol, 20 equiv) y la mezcla se enfrió hasta -60 °C. Se añadió entonces una disolución de cloruro de tricloroacetilo, recién destilado (36 μ L, 0.325 mmol, 5.0 equiv) en THF anhidro (30 mL/mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó y se dejó aumentar la temperatura gradualmente hasta -30 °C (2 h), se filtró a través de celita y se añadió sobre una disolución saturada de NaHCO₃. La mezcla bifásica se agitó durante 30 minutos y se extrajo posteriormente con Et₂O (3 veces), se lavó con una disolución saturada de NaCl, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo así generado se purificó mediante cromatografía en columna (10-30% EtOAc-hexano) para dar lugar a una mezcla 65:35 de dos monoclorolactonas diastereoméricas **50** y **51** (22 mg, 0.053 mmol, 64%) y 10 mg (0.029 mmol, 35%) de producto de partida. Una segunda purificación por cromatografía (10-30% EtOAc-hexano) condujo a 14 mg (0.047 mmol) de **50** y 7 mg (0.024 mmol) de **51**.

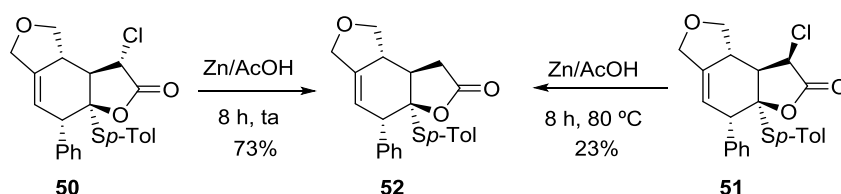
Datos de la lactona mayoritaria 50: R_f = 0.42 (30% EtOAc-hexano); $[\alpha]_D^{20}$ = +11.1 (c = 0.52); 1H RMN (400 MHz) δ 2.30 (s, 3 H, Me-*p*Tol), 2.56 (dd, 1 H, J = 9.6, 5.3 Hz, H-8b), 2.83-2.90 (m, 1 H, H-8a), 3.47 (dd, 1 H, J = 9.6, 8.3 Hz, H-8), 3.85 (m, 1 H, H-4), 4.27 (t, 1 H, J = 8.2

¹⁰⁵ Preparado a partir de Zn polvo y CuSO₄·nH₂O: Brady, W. T.; Lidell, H. G.; Vaughnn, W. L. *J. Org. Chem.* **1966**, 31, 626-628.

Hz, H-8), 4.35 (d, 1 H, $J = 9.6$ Hz, H-1), 4.46-4.57 (m, 2 H, H-6), 6.03-6.05 (m, 1 H, H-5), 7.12 (d, 2 H, $J = 7.9$ Hz), 7.20 (d, 2 H, $J = 8.0$ Hz), 7.35-7.42 (m, 5 H); ^{13}C RMN (100 MHz) δ 21.2, 44.7, 48.6, 50.9, 57.5, 69.4, 72.5, 99.5, 117.5, 124.4, 128.1, 128.2 (2 C), 130.2 (2 C), 130.4 (2 C), 136.2, 137.0 (2 C), 140.6, 142.1, 169.0 (C=O); IR (película): 3033, 2925, 2856, 1791, 1688, 1597, 1492, 1454, 1265, 1188, 1105, 1038, 944, 813, 758, 737, 701, 612, 500 cm^{-1} ; HRMS (ES) calcd para $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{ClO}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 435.0794; **encontrada**: 435.0793.

Datos de la lactona minoritaria 51: $R_f = 0.33$ (30% EtOAc-hexano); $[\alpha]_D^{20} = -281.1$ ($c = 0.91$); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, C_6D_6) δ 1.98 (s, 3 H, Me-*p*Tol), 2.43 (t, 1 H, $J = 11.2$ Hz, H-8b), 2.73-2.83 (m, 1 H, H-8a), 3.33 (dd, 1 H, $J = 10.2, 8.3$ Hz, H-8), 4.06-4.10 (m, 2 H, H-4 and H-6), 4.19 (t, 1 H, $J = 7.8$ Hz, H-8), 4.28 (d, 1 H, $J = 11.8$ Hz, H-1), 4.34-4.38 (m, 1 H, H-6), 5.14-5.15 (m, 1 H, H-5), 6.85-6.89 (m, 4 H), 6.92-6.99 (m, 3 H), 7.53 (d, 2 H, $J = 7.9$ Hz); $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, C_6D_6) δ 21.0, 41.9, 49.0, 51.1, 55.0, 68.9, 71.5, 94.8, 117.6, 124.9, 127.8, 128.1 (2 C), 130.0 (2 C), 130.4 (2 C), 135.9, 137.4 (2 C), 140.5, 143.5, 169.6 (C=O); **IR** (película): 3027, 2925, 2856, 1809, 1596, 1492, 1452, 1400, 1364, 1302, 1264, 1236, 1211, 1172, 1129, 1048, 938, 871, 812, 733, 700, 594 cm^{-1} ; **HRMS** (ES) calcd para $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{ClO}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 413.0978; **encontrada:** 413.0976.

II.8.13 Ruptura del enlace C-Cl en las α -clorolactonas.



A una disolución de la lactona mayoritaria **50** (15 mg, 0.036 mmol, 1.0 equiv) en AcOH (10 mL/mmol), se añadió Zn en polvo (23 mg, 0.36 mmol, 10 equiv). La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta observar la desaparición del sustrato de partida (CCF, 8 h). Una vez concluida la reacción se filtró el crudo por celita, se trató con una disolución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc (3 veces). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo resultante se purificó por cromatografía en columna (20-50% EtOAc-hexano) para dar **52** (10 mg, 0.026 mmol, 73%) como un aceite incoloro.

Cuando la lactona minoritaria **51** (14 mg, 0.043 mmol, 0.034 mmol, 1 equiv) se trató con Zn/AcOH bajo las mismas condiciones de reacción, fue necesario calentar la reacción a 80 °C. Tras 8 horas se obtuvo la lactona **52** (3 mg, 0.0079 mmol, 23%) junto con 5 mg (0.012 mmol, 35%) de producto de partida recuperado.

Datos de 52: $R_f = 0.29$ (50% EtOAc-hexano); $[\alpha]_D^{20} = -110.5$ ($c = 0.62$); $^1\text{H RMN}$ (500 MHz-COSY) δ 1.46 (dd, 1 H, $J = 18.3, 10.6$ Hz, 1 H, H-1), 1.94 (dd, 1 H, $J = 18.3, 2.9$ Hz, H-1),

2.30 (s, 3 H, Me-*p*Tol), 2.46, (ddd, 1 H, $J = 13.2, 10.2, 2.9$ Hz, H-8b), 2.55-2.61 (m, 1 H, H-8a), 3.51 (dd, 1 H, $J = 8.9, 6.3$ Hz, H-8), 3.86-3.88 (m, 1 H, H-4), 4.16 (dd, 1 H, $J = 8.8, 7.5$ Hz, H-8), 4.42-4.53 (m, 2 H, H-6), 6.06-6.08 (m, 1 H, H-5), 7.16 (d, 2 H, $J = 7.8$ Hz), 7.28 (d, 2 H, $J = 8.0$ Hz), 7.34-7.42 (m, 3 H), 7.49-7.51 (m, 2 H); ^{13}C RMN (125 MHz) δ 21.2, 29.7, 34.8, 45.8, 46.2, 52.9, 70.0, 72.5, 102.1, 117.3, 125.6, 127.8, 128.2 (2 C), 130.1 (2 C), 130.3 (2 C), 137.1 (2 C), 140.2, 144.4, 175.1 (C=O); IR (película): 2920, 2850, 1786, 1597, 1493, 1413, 1189, 1094, 1032, 933, 814, 736, 700, 606 cm^{-1} ; HRMS (ES) calcd para $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 379.1360; encontrada: 379.1359.

PARTE B

APROXIMACIÓN A LA SÍNTESIS DE
ESTENINA Y NEOESTENINA

CAPÍTULO 3

ALCALOIDES DE LA FAMILIA ESTEMONA: ESTENINA Y NEOESTENINA

III. ALCALOIDES DE LA FAMILIA ESTEMONA: ESTENINA Y NEOESTENINA.

III.1 ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE LOS ALCALOIDES DE LA FAMILIA ESTEMONA.

El poder curativo de las plantas ha sido explotado a lo largo de la historia por la medicina tradicional asiática. El conocimiento de sus propiedades medicinales ha despertado el interés de la comunidad científica en la extracción, caracterización y síntesis de sus compuestos bioactivos con el fin de ser empleados como fármacos para el tratamiento de todo tipo de enfermedades. Concretamente los extractos herbales de muchas plantas de la familia Estemona (*S. tuberosa*, *S. sessisfolia* y *S. japónica*) han sido empleadas por la medicina tradicional asiática, para el tratamiento de enfermedades respiratorias por sus propiedades antitusivas.¹⁰⁶ De hecho, mezclas de raíces secas de estas especies se comercializan con el nombre de “Bai Bu” en China, “Bach Bo” en Vietnam y “Non Tai Yak” o “Pong Mot Ngam” en Tailandia, para su uso a modo de infusión en el tratamiento de dichas enfermedades.¹⁰⁷ Junto con esta aplicación mayoritaria, también han sido empleados como antihelmínticos, antifúngicos y como insecticidas domésticos.¹⁰⁸

El primer estudio de la actividad medicinal de los extractos herbales de las plantas de la familia Estemona data de los años 50. En este estudio se evaluó su actividad antibacteriana frente a *Escherichia coli* y a *Staphylococcus aureus*. Los resultados de dicho estudio sin embargo mostraron escasa actividad frente a estas cepas bacterianas.¹⁰⁹ En los años 60, se publica su potente actividad para el tratamiento de la tosferina, una enfermedad infecciosa aguda y altamente contagiosa de las vías respiratorias altas, causada por bacilos de la especie *Bordetella pertussis*.¹¹⁰ Ya a comienzos del siglo XXI, en el año 2001 se publica su actividad farmacológica como antifúngicos para el tratamiento de enfermedades dermatológicas, como onicomycosis (inflamación de la matriz de la uña), la tricofitosis (enfermedad del cabello y la piel), la soriasis (dermatopatía crónica de origen desconocido).¹¹¹ Recientemente se ha publicado la actividad inhibidora de la encima acetilcolinesterasa por parte de algunos alcaloides de la

¹⁰⁶ (a) Greger, H. *Planta Med.* **2006**, 72, 99-133. (b) Xu, Y. T.; Shaw, P. C.; Jiang, R. W.; Hon, P. M.; Chan, Y. M.; But, P. P. H. *J. Ethnopharmacology* **2010**, 128 (3), 679-684.

¹⁰⁷ Chung, H. S.; Hon, P. M.; Lin, G.; But, P. P. H.; Dong, H. *Planta Med.* **2003**, 69, 914-920.

¹⁰⁸ **Revisiones de la literatura:** (a) Pilli, R. A.; de Oliveira, M. C. F. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, 17, 117-127. (b) Pilli, R. A.; Rosso, G. B.; de Oliveira, M. C. F. *The Alkaloids* (Ed.: G. A. Cordell), Elsevier, New York, **2005**, vol. 62, 77-173. (c) Götz, M.; Strunz, G. M. *Alkaloids, en Organic Chemistry*, serie 1, vol. 9, Butterworths, London, **1975**, 143-160.

¹⁰⁹ (a) Gaw, H. Z.; Wang, H. P. *Science* **1949**, 110, 11-12. (b) Yang, H.-C.; Chang, H.-H.; Weng, T.-C. *J. Formos. Med. Assoc.* **1953**, 52, 109-112.

¹¹⁰ Wang, K. W.; Wu, J. S. *Zhong Erke Z.* **1960**, 11, 143-144.

¹¹¹ Huang, Y.; Xie, S.; Zhang, Y. *Zhongcaoyao* **2001**, 32, 127-128.

familia Estemona Sessiflora, la Estenina y Estenina B.¹¹² Esta actividad biológica es interesante para su potencial empleo como tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

La amplia diversidad de sus actividades biológicas ha motivado la aparición de numerosas patentes, que reclaman la utilización de los extractos de muchas de las plantas de esta familia para diferentes aplicaciones: insecticidas,¹¹³ detergentes,¹¹⁴ champús,¹¹⁵ repelentes de insectos,¹¹⁶ fármacos para el tratamiento del asma¹¹⁷ y la tuberculosis,¹¹⁸ etc.



Figura 13. A) Izquierda: *Estemona sessifolia*; B) Derecha: *Estemona tuberosa*

Las propiedades medicinales y antiparasitarias de las plantas de la familia Estemona se deben fundamentalmente a su contenido en una familia de alcaloides con estructuras relacionadas, que han sido denominados como alcaloides de la familia Estemona.¹¹⁹ A pesar de la amplia gama de aplicaciones de los extractos de hojas y raíces de las plantas de Estemona, los estudios de la actividad biológica específica de los alcaloides responsables de dicha actividad son escasos en la bibliografía.¹²⁰

¹¹² Lai, D. H.; Yang, Z. D.; Xue, W. W.; Sheng, J.; Shi, Y.; Yao, X. J. *Fitoterapia* **2013**, 89, 257-264

¹¹³ (a) Liren, Z.; Yuebin, Z. CN 1054349 A 19910911. (b) Changan, W.; Zhaoming, W.; Na, L.; Xueling, R.; Bangai, Z. CN 1120890 A 19960424. (c) Jinfeng, G. CN 1176742 A 19980325. (d) Maoxuan, L.; Guangyu, Y. CN 1308871 A 20010822.

¹¹⁴ Ahaoli, C. CN 1129733 A 19960828.

¹¹⁵ (a) Xianliang, H. CN 1247893 A 20000322. (b) Xianliang, H. CN 1280176 A 20010117. (c) Xianliang, H. CN 280174 A 20010117. (d) Minqui, D.; Jihua, X.; Chengjing, W. CN 1301533 A 20010704.

¹¹⁶ (a) Chunxu, C. CN 1094105 A 19941026. (b) Shuili, X. CN 1186604 A 19980708.

¹¹⁷ Hongfen, L. WO 2002078723 A1 20021010.

¹¹⁸ Junrui, M. CN 1265315 A 20000906.

¹¹⁹ Götz, M.; Edwards, O. E. en *Alkaloids*; Manske, R. H. F., Ed. Academic Press: New York, **1967**, Vol 9, 545-551.

¹²⁰ **Estemofolina, estemonina, y estemospironina**: Sakata, K.; Aoki, K.; Chang, C. F.; Sakurai, A.; Tamura, S.; Murakoshi, S. *Agric. Biol. Chem.* **1978**, 42, 457-463; **Tuberoestemonina**: (a) Terada, M.; Sano, M.; Ishii, A. I.; Kino, H.; Fukushima, S.; Noro, T. *Nippon Yakurigaku Zasshi* **1982**, 79, 93-103. (b) Shinozaki, H.; Ishida, M. *Brain Res.* **1985**, 334, 33-40; **Neoestemonina y isoprotoestemonina**: Ye, Y.; Qin, G. W.; Xu, R. S. *Phytochemistry* **1994**, 37, 1205-1208. **Asparagamina A**: Sekine, T.; Ikegami, F.; Fukasawa, N.; Kashiwagi, Y.; Aizawa, T.; Fujii, Y.; Ruangrunsi, N.; Murakoshi, I. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 391-393; **Estemofolina**: Jiwajinda, S.; Hirai, N.; Watanabe, K.; Santisopasri, V.;

III.2 CLASIFICACIÓN ESTRUCTURAL DE LOS ALCALOIDES DE LA FAMILIA ESTEMONA.

En la actualidad se conocen más de 100 alcaloides de la familia Estemona y continuamente se publican nuevos estudios de aislamiento y caracterización de nuevos compuestos de esta familia.¹²¹ La estructura de treinta y dos de todos estos compuestos ha sido elucidada mediante cristalografía de rayos X (tuberoestemonina,¹²² oxotuberoestemonina,¹²³ estemonina,¹²⁴ protoestemonina,¹²⁵ estemofolina,¹²⁶ estemonamina,¹²⁷ estemospironina,¹²⁸ croomina,¹²⁹ tuberostemonona,¹³⁰ tuberostemoninol y tuberoestemoamida,¹³¹ tuberoestemonina LG,¹³² protoestemotinina,¹³³ neotuberoestemonol, y neotuberoestemoninol,¹³⁴ estemocurtisina,¹³⁵ estemokerrin,¹³⁶ esessilifoliáida A,¹³⁷ 1',2'-

Chuengsamarnyart, N.; Koshimizu, K.; Ohigashi, H. *Phytochemistry* **2001**, *56*, 693-695.
Isooximaistemonina y isomaistemonina: Guo, A.; Deng, Z.; Cai, S.; Guo, S.; Lin, W. *Chem. Biodiversity* **2008**, *5*, 598-605.; **Croomina, 10-hidroxycroomina, dehidrocroomina, tuberoespironina, y 6-hidroxycroomina**: Lin, L. G.; Leung, H. P. H.; Zhu, J. Y.; Tang, C. P.; Ke, C. Q.; Rudd, J. A.; Lin, G.; Ye, T. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 10155-10161. **16-Hidroxiestemofolina y (11S*,12R*)-13-demetoxi-11,12-dihidroprotoestemonina**: Tang, C. P.; Chen, T.; Velten, R.; Jeschke, P.; Ebbinghaus-Kintscher, U.; Geibel, S.; Ye, Y. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 112-116; **estemoenonina, 9a-O-metilestemoenonina, estemoninoamida, y estemoninina**: Lin, L. G.; Li, K. M.; Tang, C. P.; Ke, C. Q.; Rudd, J. A.; Li, G.; Ye, Y. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 1107-1110.

¹²¹ **Ejemplos de publicaciones recientes de aislamiento y caracterización de nuevos alcaloides de la familia Estemona**: (a) Hitotsuyanagi, Y.; Fukaya, H.; Takeda, E.; Matsuda, S.; Saishu, Y.; Zhu, S.; Komatsu, K.; Takeya, K. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 6297-6304; (b) Hitotsuyanagi, Y.; Hikita, M.; Uemura, G.; Fukaya, H.; Takeya, K. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 455-461; (c) Hu, J. P.; Yang, D. H.; Lin, W. H.; Cai, S. Q. *Helv. Chim. Acta* **2009**, *92*, 2125-2133.

¹²² Harada, H.; Irie, H.; Masaki, N.; Osaki, K.; Uyeo, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1967**, 460-463.

¹²³ Huber, C. P.; Hall, S. R.; Maslen, E. N. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 4081-4084.

¹²⁴ Koyama, H.; Oda, K. *J. Chem. Soc. (B)* **1970**, 1330-1333.

¹²⁵ Irie, H.; Harada, H.; Ohno, K.; Mizutani, T.; Uyeo, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1970**, 268-269.

¹²⁶ Irie, H.; Masaki, N.; Ohno, K.; Osaki, K.; Taga, T.; Uyeo, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1970**, *17*, 1066-1068.

¹²⁷ Iizuka, H.; Irie, H.; Masaki, N.; Osaki, K.; Uyeo, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 125-126.

¹²⁸ Sakata, K.; Aoki, K.; Chang, C.F.; Sakurai, A.; Tamura, S.; Murakoshi, S. *Agric. Biol. Chem.* **1978**, *42*, 457-463.

¹²⁹ Noro, T.; Fukushima, S.; Ueno, A.; Miyase, T.; Iitaka, Y.; Saiki, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1979**, *27*, 1495-1497.

¹³⁰ Lin, W.; Xu, R.-S.; Wang, R.; Mak, T. C. W. *J. Crystall. Spectrosc. Res.* **1991**, *21*, 189-194.

¹³¹ Lin, W.-H.; Wang, L.; Quiao, L.; Cai, M. S. *Chin. Chem. Lett.* **1993**, *4*, 1067-1070.

¹³² **También llamada estemonina LG y neotuberoestemonina**. Ngoan Dao, C.; Luger, P.; Thanh Ky, P.; Ngoc Kim, V.; Xuan Dung, N. *Acta Crystallogr. Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* **1994**, *50*, 1612-1615.

¹³³ Cong, X.; Zhao, H.; Guillaume, D.; Xu, G.; Lu, Y.; Zheng, Q. *Phytochemistry* **1995**, *40*, 615-617.

¹³⁴ Jiang, R.-W.; Hon, P.-M.; But, P. P.-H.; Chung, H.-S.; Lin, G.; Ye, W.-C.; Mak, T. C. W. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6705-6712.

¹³⁵ Mungkornasawakul, P.; Pyne, S. G.; Jatisatienr, A.; Supyen, D.; Lie, W.; Ung, A. T.; Skelton, B. W.; White, A. H. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 980-982.

¹³⁶ Kaltenegger, E.; Brem, B.; Mereiter, K.; Kalchhauser, H.; Kählig, H.; Hofer, O.; Vajrodaya, S.; Greger, H. *Phytochemistry*, **2003**, *63*, 803-816

didehidroestemofolina y 2'-hidroxiestemofolina,¹³⁸ estemocurtisinol,¹³⁹ bisdehidroestemoninina A,¹⁴⁰ dihidroestemoninina,¹⁴¹ sessilifoliamida E, F, G y H,¹⁴² sessilifoliamida I,¹⁴³ cochinchiestemonina,¹⁴⁴ sessilifoliamida J,¹⁴⁵ estemoxazolidinonas D y F¹⁴⁶). La estructura de todos los demás compuestos de esta familia conocidos se ha determinado mediante datos espectroscópicos o correlación química.

Con respecto a la estructura general de los alcaloides de la familia Estemona, todos ellos son estructuras policíclicas y la gran mayoría contienen un núcleo central de 1-azabicyclo[5.3.0]decano como característica estructural principal. Sin embargo unos pocos compuestos contienen un núcleo de 1-azabicyclo[5.4.0]undecano y algunos, los pertenecientes a un grupo de compuestos misceláneos, no presentan estos núcleos básicos en su estructura. La mayoría de ellos además incorporan al menos un fragmento de α -metil- γ -butirolactona.

Considerando la amplia diversidad estructural de los alcaloides de la familia Estemona, su clasificación estructural no es sencilla. Inicialmente, en el año 2000, fueron clasificados en cinco grupos que contenían el núcleo de 1-azabicyclo[5.3.0]decano y un grupo misceláneo que no contenía esta característica estructural.^{108a} Posteriormente en el 2006, Greger y col. sugirieron una nueva clasificación basada en consideraciones biosintéticas.^{106a} Sin embargo, dado el gran número de nuevos compuestos que han ido apareciendo en la bibliografía, en la actualidad la clasificación más ampliamente aceptada es la sugerida por Pilli y col. en 2010, según la cual se pueden clasificar en ocho grupos: estenina (I), estemonamida (II), tuberoestemospironina (III), estemonamina (IV), parviestemolina (V), estemofolina (VI) (todos ellos con un núcleo central de 1-azabicyclo[5.3.0]decano), estemocurtisina (VII) que contiene el núcleo de 1-azabicyclo[5.4.0]undecano, y un grupo misceláneo integrado por todos aquellos alcaloides que no tienen ninguno de los anteriores motivos estructurales.¹⁴⁷ En la Figura 14 se muestran los ocho grupos, su estructura general y algunos de los ejemplos más representativos de compuestos de cada categoría.

¹³⁷ Kakuta, D.; Hitotsuyanagi, Y.; Matsuura, N.; Fukaya, H.; Takeya, K. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 7779-7786.

¹³⁸ Seger, C.; Mereiter, K.; Kaltenegger, E.; Pacher, T.; Greger, H.; Hofer, O. *Chemistry & Biodiversity* **2004**, *1*, 265-279. También llamada asparagamina A.

¹³⁹ Mungkornasawakul, P.; Pyne, S. G.; Jatisatienr, A.; Supyen, D.; Jatisatienr, C.; Lie, W.; Ung, A. T.; Skelton, B. W.; White, A. H. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 675-677.

¹⁴⁰ Lin, L. G.; Zhong, Q. X.; Cheng, T. Y.; Tang, C. P.; Ke, C. Q.; Lin, G.; Ye, Y. *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 1051-1054.

¹⁴¹ Wang, P.; Liu, A. L.; An, Z.; Li, Z. H.; Du, G. H.; Qin, H. L. *Chem. Biodiversity* **2007**, *4*, 523-530.

¹⁴² Hitotsuyanagi, Y.; Hikita, M.; Oda, T.; Kakuta, D.; Fukaya, H.; Takeya, K. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1008-1013.

¹⁴³ Hitotsuyanagi, Y.; Hikita, M.; Nakada, K.; Fukaya, H.; Takeda, K. *Heterocycles* **2007**, *71*, 2035-2040.

¹⁴⁴ Lin, L. G.; Tang, C. P.; Dien, P. H.; Xu, R. S.; Ye, Y. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1559-1561.

¹⁴⁵ Hitotsuyanagi, Y.; Takeda, E.; Takeya, H. K. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 7376-7379.

¹⁴⁶ Hitotsuyanagi, Y.; Hikita, M.; Uemura, G.; Fukaya, H.; Takeya, K. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 455-461.

¹⁴⁷ Pilli, R. A.; Rossoa, G. B.; Ferreira de Oliveira, M. C. *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 1908-1937.

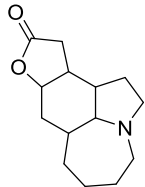
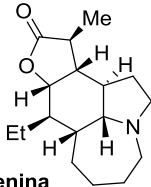
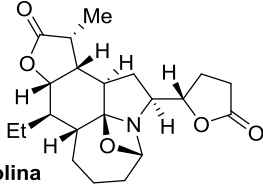
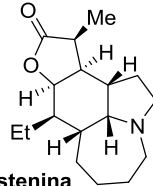
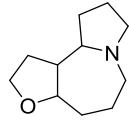
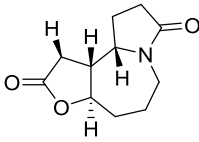
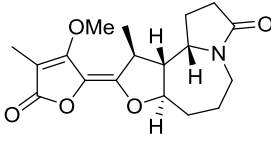
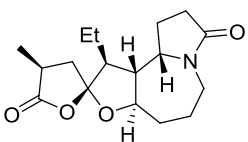
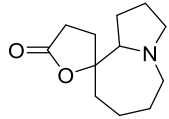
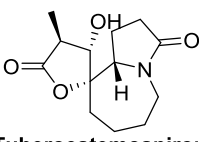
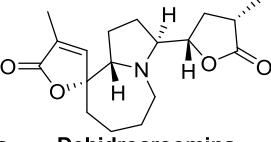
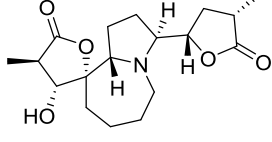
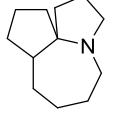
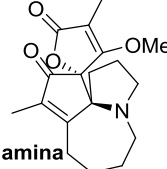
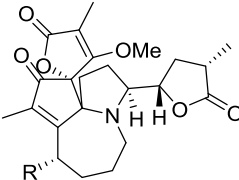
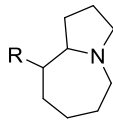
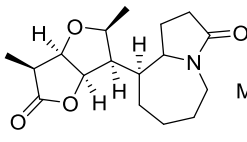
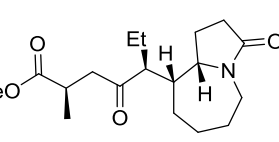
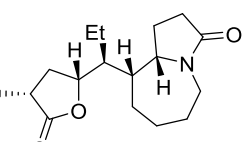
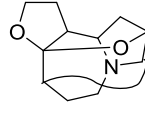
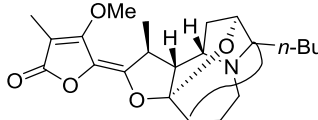
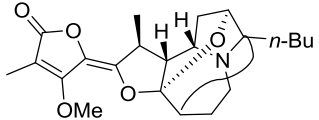
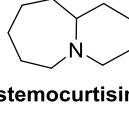
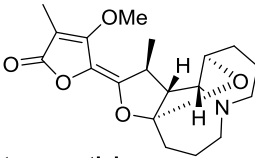
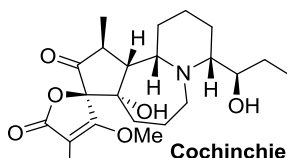
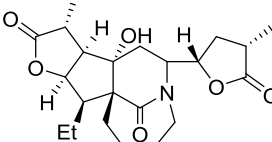
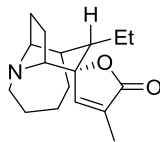
			
estenina (I)	Estenina	Sessilifolina	Neoestenina
			
estemonamida (II)	Estemonamida	Protoestemonamide	Sessilifoliamida
			
tuberoestemospironina (III)	Tuberoestemospironina	Dehidrocroomina	Tuberoespironina
			R = OH Isooximaestemonina R = H Isoaestemonina
estemonamina (IV)	Estemonamina		
			
parviestemolina (V)	Parviestemolina	Sessilifoliamida D	Sessilifoliamida B
			
estemofolina (VI)	Estemofolina	Isoestemofolina	
			
estemocurtisina (VII)	Estemocurtisina	Cochinchiestemoninona	
Misceláneo			
	Neotuberoestemoninol	Parvineoestemonina	

Figura 14

III.3 SÍNTESIS DE ALCALOIDES DE LA FAMILIA ESTEMONA: ESTENINA Y NEOESTENINA.

La complejidad estructural de los alcaloides de Estemona los ha convertido en foco de numerosas síntesis totales y aproximaciones a la síntesis de sus núcleos estructurales. Sin embargo, las síntesis totales publicadas son escasas y limitadas a un reducido número de moléculas objetivo, especialmente si consideramos la amplísima variedad estructural de esta familia de alcaloides.

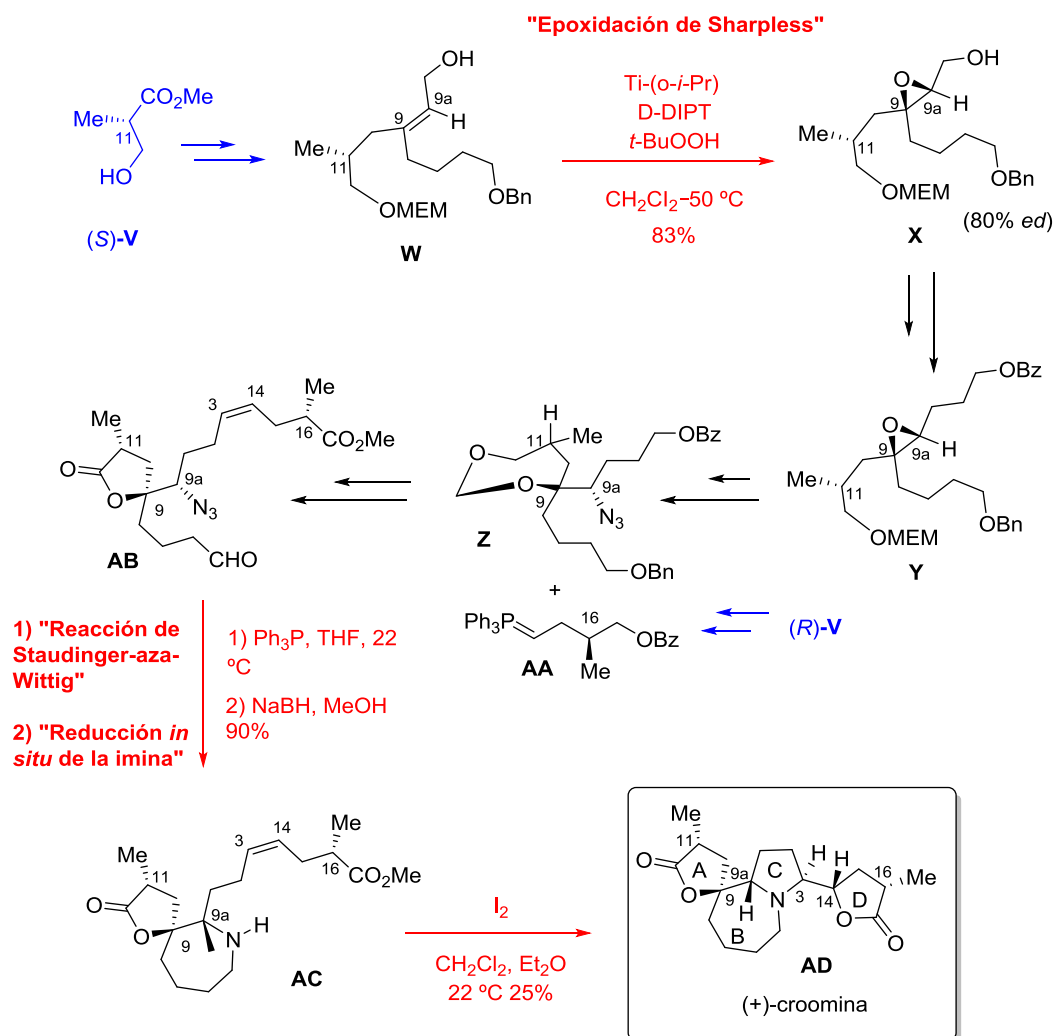
La primera síntesis total de un alcaloide de la familia Estemona publicada data de 1989 por Williams y col., que sintetizaron la (+)-croomina, **AD**.¹⁴⁸ En este trabajo pionero, los autores completaron la síntesis total de la (+)-croomina a través de una secuencia lineal en 24 pasos a partir de (2S)-3-(hidroximetil)propionato de metilo, acorde al esquema que se muestra en el Esquema 88. En color rojo las etapas clave de la síntesis de 24 etapas. La estrategia implicaba la formación de una cadena carbonada ramificada, seguida de sucesivos cierres de anillo para generar cada heterociclo. La introducción de los centros estereogénicos en C-11 y C-16 fue controlada a través del uso de los precursores derivados de (R)-**V** y (S)-**V** para elaborar las correspondientes lactonas A y D. La configuración relativa de los centros C-9 y C-9_a se estableció mediante una epoxidación de Sharpless altamente diastereoselectiva (>80% *de*) del intermedio **W**.¹⁴⁹ El anillo central de perhidroazepina B, fue formado a partir de una reacción de Staudinger-aza-Wittig llevada a cabo sobre el azidoaldehído del intermedio **AB**,¹⁵⁰ seguido de una reducción *in situ* de la imina cíclica para dar lugar al intermedio **AC**. La formación de los anillos C y D se llevó a cabo en un único paso, mediante un proceso de ciclación doble por tratamiento con I₂ del intermedio **AC**.

¹⁴⁸ Williams, D. R.; Brown, D. L.; Benbow, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1923-1925.

¹⁴⁹ Hanson, R. M.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1922-1925.

¹⁵⁰ Para revisiones de la literatura en el uso de la reacción de Staudinger en la formación de heterociclos de nitrógeno complejos, ver: (a) Gololobor, Y. G.; Zhmurova, I. N.; Kasukhin, L. F. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 437-472. Para ejemplos similares, ver: (b) Lambert, P. H.; Vaultier, M.; Carrit, R. *Chem. Commun.* **1982**, 1224-1225. (c) Pilard, S.; Vaultier, M. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1555-1556. (d) Ackrell, J.; Galeazzi, E.; Muchowski, J. M. *Can. J. Chem.* **1979**, *57*, 2696-2702.

Esquema 88



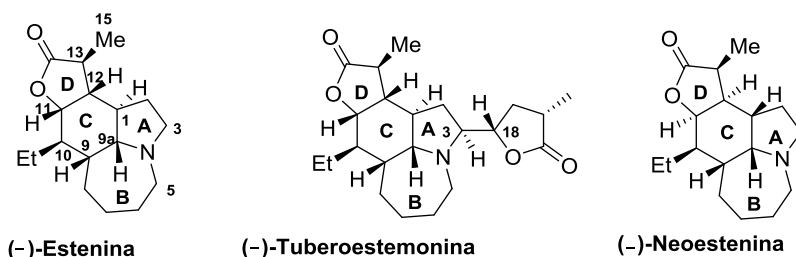
Desde la publicación de la primera síntesis total de un alcaloide de la familia Estemona, diversas síntesis han ido apareciendo en la bibliografía. De todas ellas, en este capítulo nos vamos a centrar en revisar las estrategias publicadas más relevantes para la síntesis de Estenina y Neoestenina, ya que estos compuestos son el objetivo sintético de la presente tesis doctoral.¹⁵¹

Tanto la Estenina como la Neoestenina pertenecen al grupo (I) de la familia de alcaloides Estemona. Dentro de este grupo, tan sólo se ha publicado la síntesis total de tres alcaloides, la Estenina, la Neoestenina y la Tuberostemonina (Figura 15). Estenina y Neoestenina son los compuestos más simples del grupo, cuya característica estructural principal es un anillo central de ciclohexano (anillo C) fusionado a otros tres anillos (A, B y D) de tal forma que cada carbono del ciclo es un centro estereogénico. La tuberostemonina posee un sustituyente de α -metil- γ -

¹⁵¹ Para revisiones de la literatura, ver: (a) Alibés R.; Figueredo, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2421-2435. (b) Pilli, R. A.; Rosso, G. B.; Ferreira de Oliveira, M. *Nat. Prod. Rep.* **2012**, 24, 1908-1937.

butirolactona adicional unido al anillo de pirrolidina A. Las configuraciones absolutas de los carbonos C-9, C-9a, C-10, y C-13 son idénticas en los tres alcaloides.

Figura 15



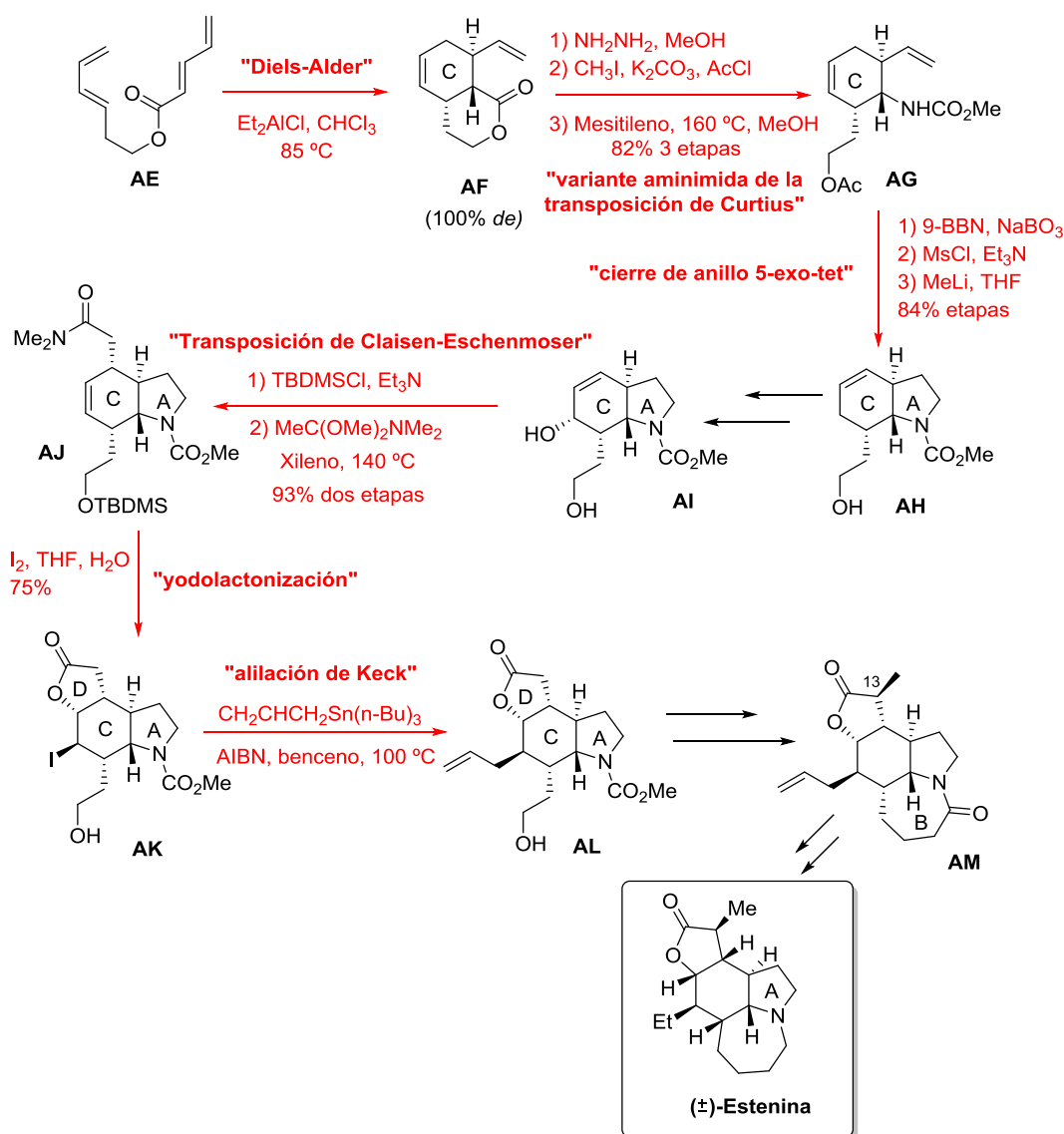
Precisamente, la complejidad de la síntesis de estos tres alcaloides consiste en la formación del anillo central de ciclohexano con la estereoquímica deseada en todos los centros quirales. En la mayoría de las síntesis publicadas este anillo se construye mediante una cicloadición de Diels-Alder, aunque también se han publicado estrategias basadas en otro tipo de aproximaciones sintéticas. A continuación se procede a revisar las síntesis más representativas de Estenina y Neoestenina, clasificadas mediante el tipo de estrategia sintética seguida.

III.3.1 Estrategias de síntesis basadas en cicloadiciones Diels-Alder.

La primera síntesis total de la Estenina en su versión racémica fue descrita por Chen y Hart en 1990.¹⁵² La síntesis fue llevada a cabo con un 5% de rendimiento total desde el tetraeno **AE**, mediante una secuencia lineal de 25 etapas (Esquema 89). En este caso, la construcción de los cuatro anillos se realizó de forma secuencial. En el Esquema 89 se detallan en rojo las etapas claves de la secuencia de síntesis, los rendimientos de las mismas y las condiciones de reacción empleadas.

¹⁵² Chen, C.-Y.; Hart, D. J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6236-6240. En esta publicación posterior los mismos autores describen con detalle la optimización de las etapas claves de la síntesis: Chen, C.-Y.; Hart, D. J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3840-3849.

Esquema 89



La primera etapa de la secuencia sintética consistió en la formación del anillo C mediante una cicloadición de Diels-Alder intramolecular del tetraeno **AE**. El tratamiento térmico de **AE** en presencia de un ácido de Lewis condujo al cicloaducto **AF** como único diastereoisómero. La reacción de Diels-Alder parecía transcurrir a través de un estado de transición *endo* de forma totalmente estereoselectiva, para dar lugar al anillo de ciclohexeno con la estereoquímica relativa deseada en todos los centros.¹⁵³

La introducción del nitrógeno y la posterior formación del anillo A implicaron una secuencia de 7 etapas a partir del cicloaducto **AF**. El nitrógeno se introdujo mediante la variante

¹⁵³ Para revisiones generales sobre la reacción de Diels-Alder intramolecular, ver: (a) Ciganek, E. *Organic Reactions*; Dauben, W. G., Ed.; Wiley: New York, **1984**; Vol. 32, pp 1-374. (b) Brieger, G.; Bennett, J. N. *Chem. Rev.* **1980**, 80, 63-97.

“aminimida” de la transposición de Curtius¹⁵⁴ (intermedio **AG**) y la formación del anillo de cinco miembros mediante un cierre de anillo 5-exo-tet (intermedio **AH**). Las etapas sintéticas clave para la formación de la lactona de cinco miembros, anillo D, consistieron en una transposición de Claisen-Eschenmoser¹⁵⁵ (formación del intermedio de síntesis **AJ**) y una yodolactonización,¹⁵⁶ mediante las cuales se pudo obtener el intermedio **AK**. El anillo B fue constituido mediante la formación de la lactama de siete miembros en condiciones térmicas, tras la homologación de la cadena en C-9. El etilo en posición C-10 se introdujo mediante una reacción de alilación radicalica de Keck¹⁵⁷ (intermedio **AL**) y una posterior transformación del grupo alilo en el etilo deseado a través de una secuencia en cuatro etapas. Finalmente, la metilación en C-13 por la cara convexa del sistema tetracíclico¹⁵⁸ y la reducción del carbonilo en la lactama de siete miembros¹⁵⁹ (anillo B) dio lugar a la (±)-Estenina.

Esta primera síntesis de la Estenina sentó las bases del empleo de la cicloadición de Diels-Alder intramolecular para posteriores síntesis y ayudó a definir la secuencia de iodolactonización/alilación de Keck¹⁵² para la introducción del etilo en C-10; secuencia que se ha empleado en varias de las síntesis publicadas con posterioridad.

Precisamente, ambas estrategias fueron empleadas por Morimoto y col. en la síntesis de (–)-Estenina que publicaron en 1996.¹⁶⁰ La síntesis se llevó a cabo de forma altamente estereocontrolada en un total de 25 etapas donde la etapa clave, al igual que en la síntesis de Chen y Hart, fue la formación de la decalina **AO** (Esquema 90) mediante la cicloadición Diels-Alder intramolecular del trieno **AN**. Dicha cicloadición se llevó a cabo en exceso de cloruro de dietilaluminio como ácido de Lewis y transcurrió con total selectividad *endo*.¹⁶¹ La utilización de la oxazolidinona de Evans como auxiliar quiral²⁸ permitió llevar a cabo la formación de los nuevos cuatro centros con elevada enantioselectividad y diastereoselectividad facial.¹⁶²

¹⁵⁴ (a) Masuyame, A.; Tsuchiya, K.; Okahara, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, *58*, 2855-2859. (b) Benecke, H. P. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 997-1000. (c) Benecke, H. P.; Wickel, J. H. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 289-292.

¹⁵⁵ Wick, A. E.; Felix, D.; Steen, K.; Eschenmoser, A. *Helv. Chim. Acta*, **1964**, *47*, 2425-2429.

¹⁵⁶ Raffaut, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 4460-4461.

¹⁵⁷ Keck, G. E.; Yates, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5829-5831.

¹⁵⁸ Marshall, J. A.; Wuts, P. G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 1627-1629.

¹⁵⁹ **La reducción se llevó a cabo mediante una secuencia en dos etapas: (a) formación de la tiolactama por tratamiento de la lactama con el reactivo de Lawesson:** Scheibye, S.; Pedersen, B. S.; Lawesson, S. O. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1978**, *87*, 229-238. **(b) Reducción de la tiolactama con Ni Raney:** Wolfrom, M. L.; Karabinos, J. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 909-911.

¹⁵² (a) Chen, C.-Y.; Hart, D. J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6236-6240. (b) Chen, C.-Y.; Hart, D. J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3840-3849.

¹⁶⁰ (a) Morimoto, M.; Iwahashi, K.; Nishida, Y.; Hayashi, H.; Shirahama, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 904-906. (b) Morimoto, M.; Iwahashi, T.; Kinoshita, K.; Nishida, K. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 4107-4116.

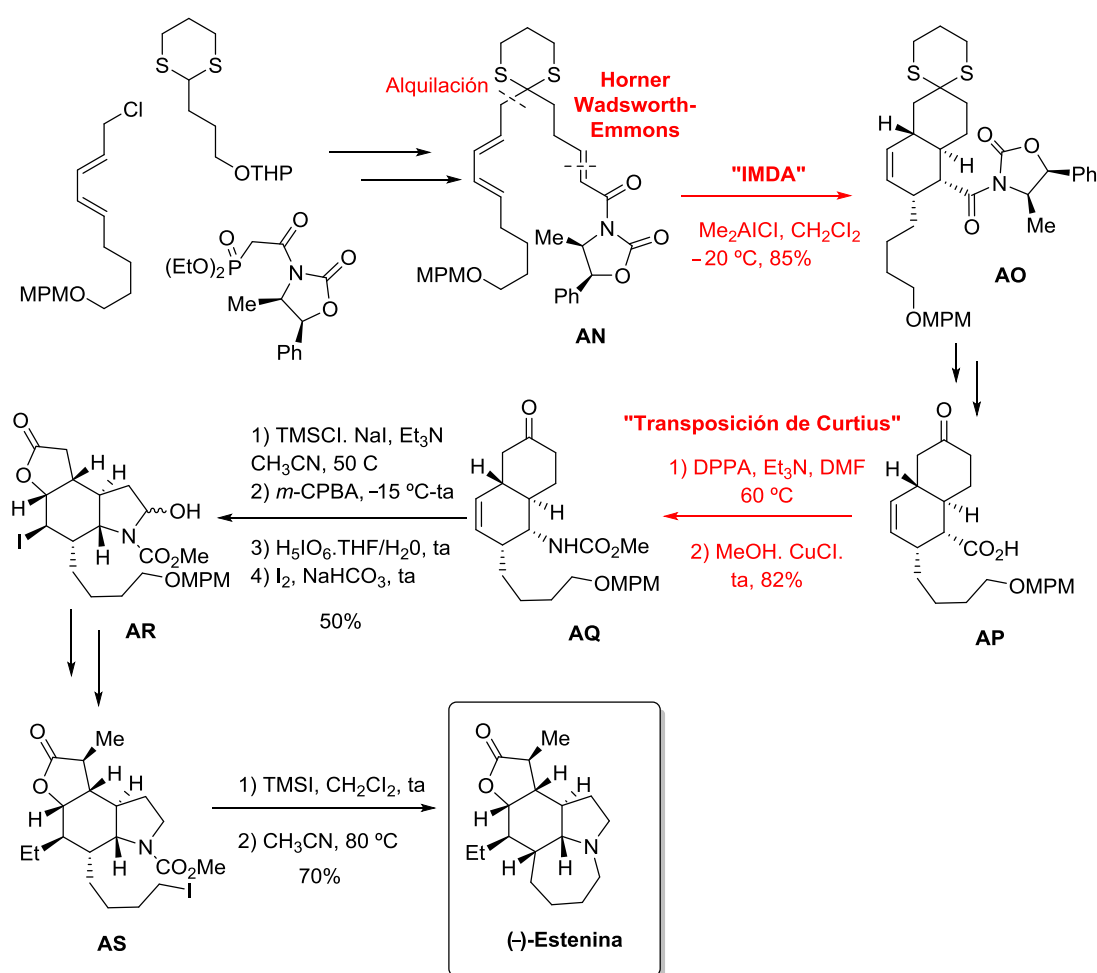
¹⁶¹ **Para un ejemplo similar de selectividad endo completa en una reacción Diels-Alder intramolecular, ver:** Narasaka, K.; Saitou, M.; Iwasawa, N. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 1305-1318.

²⁸ Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Bisaha, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1238-1256.

¹⁶² **Para revisiones generales de Diels-Alder intramoleculares asimétricas, ver:** (a) Oppolzer, W. *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 840-854. (b) Oppolzer, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1984**, *23*, 876-889.

La modificación secuencial del cicloaducto y la introducción del nitrógeno mediante una transposición de Curtius modificada acorde al método de Shioiri,¹⁶³ en presencia de cantidad catalítica de cloruro de cobre (I),¹⁶⁴ condujo al intermedio bicíclico **AQ**. La formación de los dos anillos de cinco miembros del intermedio tricíclico **AR** se llevó a cabo mediante una enolización regioselectiva de **AQ** en condiciones termodinámicas, seguida de una ruptura oxidante del éter enólico formado y una yodolactonización estereoselectiva. La introducción del etilo en C-10 y la metilación en C-13 se efectuaron mediante los mismos procedimientos descritos previamente por Chen y Hart, para dar lugar al intermedio **AS**. Finalmente, el anillo de siete miembros se construyó mediante una ciclación 7-*exo-tet* tras la eliminación del grupo metoxycarbonilo en presencia de yoduro de trimetilsililo.

Esquema 90



También empleando una estrategia de síntesis basada en la cicloadición de Diels-Alder, Aubé y col. han llevado a cabo exitosamente la síntesis de la Estenina y Neoestenina en sus versiones racémicas.¹⁶⁵ El interés de Aubé y col. en la síntesis total de alcaloides de la familia

¹⁶³ Shioiri, T.; Ninomiya, K.; Yamada, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6203-6205.

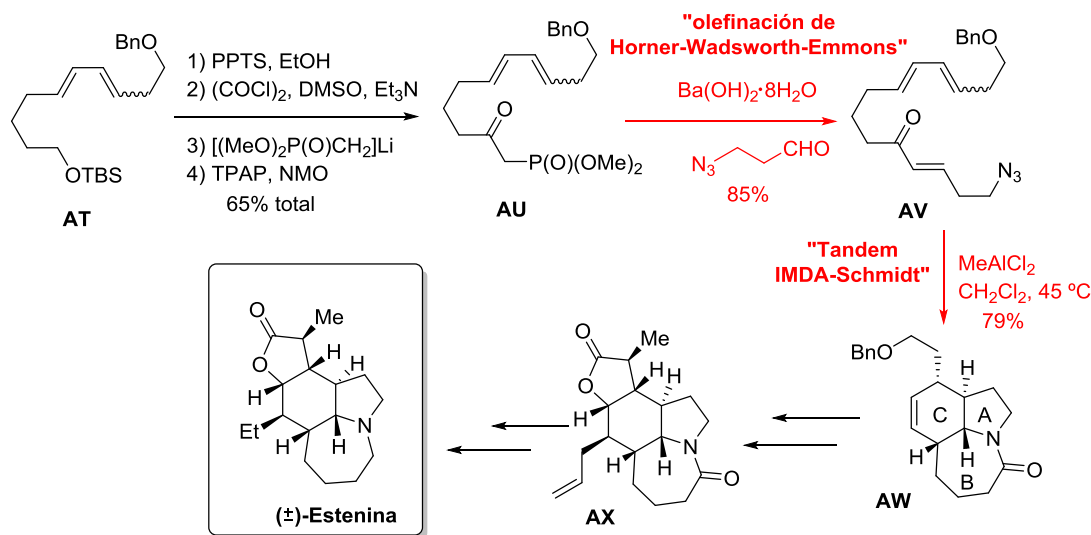
¹⁶⁴ Duggan, M. E.; Imagire, J. S. *Synthesis* **1989**, 131-132.

¹⁶⁵ Frankowski, K. J.; Golde, J. E.; Zeng, Y.; Lei, Y.; Aubé, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6018-6024.

Estemona surge de la idea de que el anillo de siete miembros B de ambas estructuras podría ser formado a través de una reacción de Schmidt intramolecular.¹⁶⁶ La combinación de un proceso en tándem que combinase una cicloadición Diels-Alder con esta reacción de Schmidt intramolecular,¹⁶⁷ permitiría la formación de los anillos fusionados A, B y C de ambas estructuras, *Estenina* y *Neoestenina*, de una forma altamente eficiente. A priori, las condiciones de reacción parecían compatibles ya que ambos procesos pueden promoverse mediante el empleo de ácidos de Lewis.

Para probar la viabilidad de la estrategia propuesta se sintetizó el azidotrieno **AV** a partir del dieno **AT** (Esquema 91). El intermediario **AT** se transformó fácilmente en el fosfonato **AU** (4 etapas), el cual dio lugar al azidotrieno clave **AV** mediante olefinación de Horner-Wadsworth-Emmons. Cuando el azidotrieno **AV** fue tratado con MeAlCl_2 a temperatura ambiente se produjo la cicloadición de Diels-Alder seguida de reacción de Schmidt intramolecular. Tal y como se esperaba, la cicloadición tuvo lugar con total diastereoselectividad *endo*. La iodolactonización y alilación de la amina tricíclica **AW**, seguida de una metilación estereoselectiva en C-13, dieron lugar a **AX**, intermediario preparado en la síntesis de la (\pm)-*Estenina*, descrita previamente por Chen y Hart. Esta síntesis de primera generación de la (\pm)-*Estenina* descrita por Aubé y col. requirió de 21 etapas a partir de productos comerciales y se completó con un rendimiento total de 7.2%.

Esquema 91



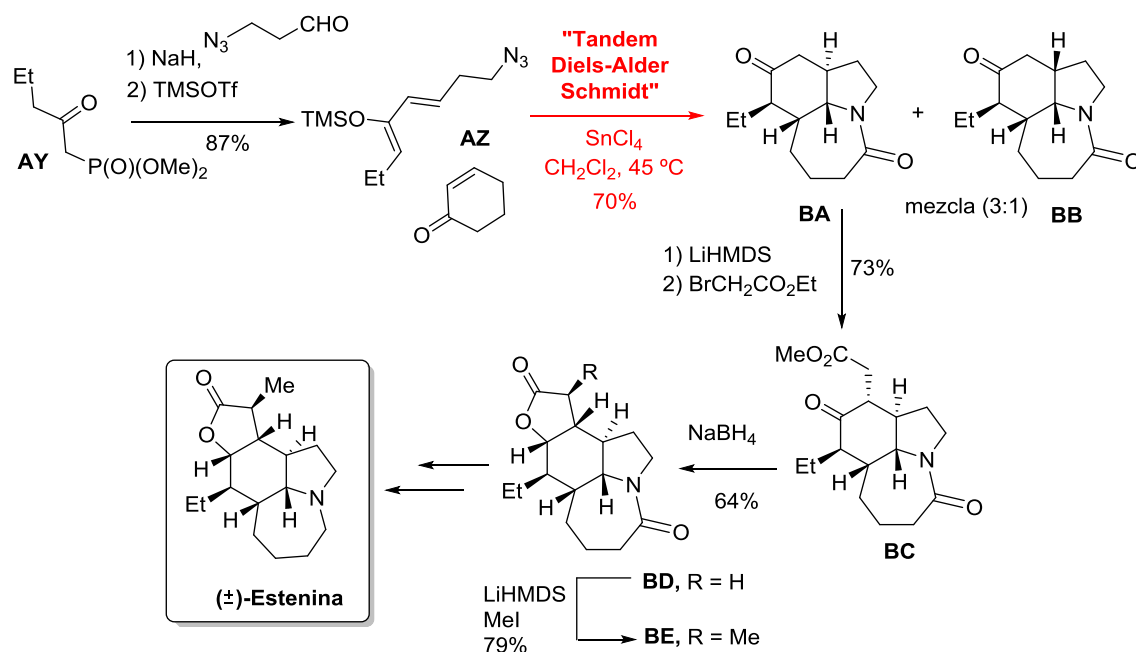
En una segunda aproximación, Aubé y col. propusieron la utilización de una cicloadición de Diels-Alder intermolecular, en vez de la intramolecular descrita previamente, seguida de

¹⁶⁶ (a) Aubé, J.; Milligan, G. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 8965-8966. (b) Milligan, G. L.; Mossman, C. J.; Aubé, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 10449-10459. (c) Aubé, J.; Milligan, G. L.; Mossman, C. J. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1635-1637. (d) Desai, P.; Schildknecht, K.; Agrios, K. A.; Mossman, C. J.; Milligan, G. L.; Aubé, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7226-7232.

¹⁶⁷ Zeng, Y.; Reddy, S.; Hirt, E.; Aubé, J. *Org. Lett.* **2004**, 6, 4993-4995.

reacción de Schmidt intramolecular.¹⁶⁸ Esta aproximación resultaba atractiva debido a la menor complejidad en la síntesis de los sustratos de partida y además a la posibilidad de instalar directamente la cadena lateral de etilo en C-10 presente en el producto natural. Todo esto permitiría reducir el número de pasos requeridos en la secuencia sintética de forma significativa. La secuencia de síntesis empleada en esta aproximación de segunda generación se detalla en el Esquema 92.

Esquema 92



La síntesis parte del conocido reactivo de Horner-Wadsworth-Emmons **AY**, el cual es sometido a una reacción de olefinación con 3-azidopropanal, para dar lugar al dieno **AZ**. Este dieno se hizo reaccionar con ciclohexenona en presencia de un ácido de Lewis, en este caso SnCl_4 , teniendo lugar la reacción *tándem* Diels-Alder intermolecular/reacción de Schmidt intramolecular. En este caso, la reacción no procede con total diastereoselectividad, obteniéndose una mezcla 3:1 de los cicloaductos **BA** y **BB**, predominando en este caso el cicloaducto resultante de una aproximación *exo*. La predominancia *exo* podría justificarse en este caso por una interacción estérica desfavorable en la aproximación *endo* entre los protones de la ciclohexenona y el silil enol éter. La alquilación de **BA**, seguida de una reducción estereoselectiva del carbonilo en presencia de NaBH_4 , dio lugar a **BD** que fue convertido en (±)-Estenina a través de una secuencia sintética en tres pasos (metilación en α de la lactona, y descarbonilación de la lactama en dos pasos mediante el empleo del reactivo de Lawesson^{159a}, P_2S_{10} , y reducción de la tioamida resultante con Ni-Raney). Mediante esta aproximación de

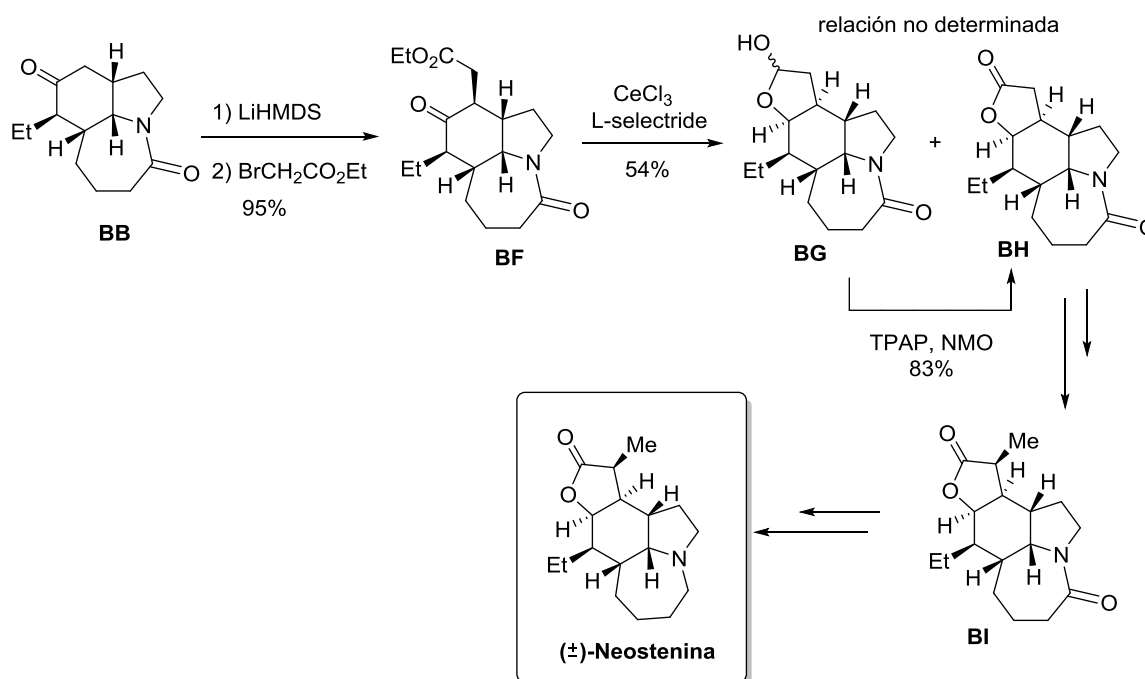
¹⁶⁸ Zeng, Y.; Aubé, J. J. *Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 6018-6024.

¹⁵⁹ (a) Schiebye, S.; Pedersen, B. S.; Lawesson, S.-O. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1978**, 87, 229-238.

segunda generación, los autores fueron capaces de completar la síntesis de la (±)-Estenina en un proceso en nueve etapas y con un rendimiento total del 14% desde productos comerciales.

En vista de la obtención de una mezcla 3:1 de cicloaductos resultantes de la aproximación *exo* y *endo*, Aubé y col. pensaron en la posibilidad de emplear esta aproximación de segunda generación en la síntesis de la (±)-Neoestenina, la cual sería accesible a través del cicloaducto **BB** resultante de una aproximación *endo*. Para favorecer la formación del cicloaducto **BB** *endo* de forma mayoritaria, los autores emplearon un ácido de Lewis menos coordinante como $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}$. Siguiendo esta estrategia, obtuvieron de forma exclusiva el producto *endo* con moderado rendimiento, 55%. La razón de la predominancia *endo* en este caso puede explicarse por una menor interacción estérica desfavorable entre dieno y dienófilo en el estado de transición. La secuencia sintética empleada por los autores en la síntesis de (±)-Neoestenina a partir del intermedio resultante de la aproximación *endo*, **BB**, se muestra en el Esquema 93.

Esquema 93

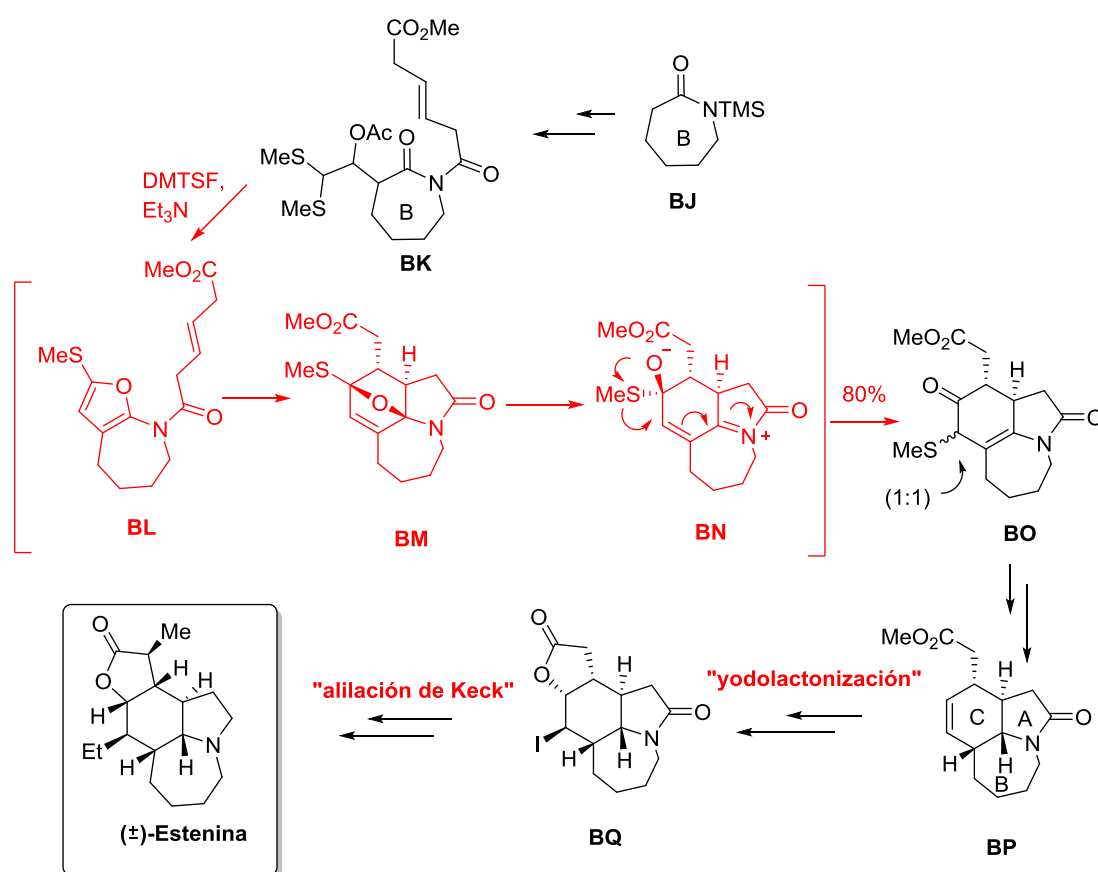


El intermedio **BB** fue alquilado en la posición α al grupo carbonilo. En este caso la reducción con NaBH_4 daba lugar a una mezcla inseparable de isómeros, por lo que dicha reducción del intermedio **BF** para dar lugar a la lactona cíclica **BH** se llevó a cabo con CeCl_3 y L-Selectride como agentes reductores. La metilación en α de la lactona con la estereoquímica deseada se llevó a cabo mediante la introducción de un ácido carboxílico en posición α seguida de una reacción de condensación del mismo con formaldehído, una descarboxilación y finalmente una hidrogenación empleando el catalizador de Adams (PtO_2). Esta secuencia de transformaciones dio lugar al intermedio **BI**, que fue transformado en (±)-Neoestenina mediante

descarbonilación de la lactama mediante la misma estrategia empleada en la síntesis de la (±)-Estenina antes detallada (reactivo de Lawesson y reducción de la tioamida resultante con Ni-Raney).

En 2002, Padwa y Ginn describieron otra síntesis total de la (±)-Estenina mediante una estrategia basada en una cicloadición de Diels-Alder.¹⁶⁹ En la aproximación sintética descrita por Padwa y Ginn, el anillo de azepina B, es incorporado desde el principio de la secuencia sintética y es usado como esqueleto sobre el que se construyen el resto de los anillos fusionados. Los intermediarios más relevantes de la síntesis de Padwa y Ginn se detallan en el Esquema 94.

Esquema 94



La síntesis se inicia a partir de N-trimetilsilil ε-caprolactama, **BJ** y se completa en una secuencia en 17 pasos. La metilsulfenilación de uno de los átomos de azufre de **BK** con tetrafluoroborato de dimetil(metiltio)sulfonio (DMTSF), induce una ciclación promovida por tionio y el dihidrofurano resultante pierde ácido acético para dar lugar al furano intermedio **BL**. El furano **BL** así obtenido, no puede ser aislado ya que evoluciona espontáneamente al intermedio **BO**. Esta transformación constituye la etapa clave de la síntesis descrita por Padwa

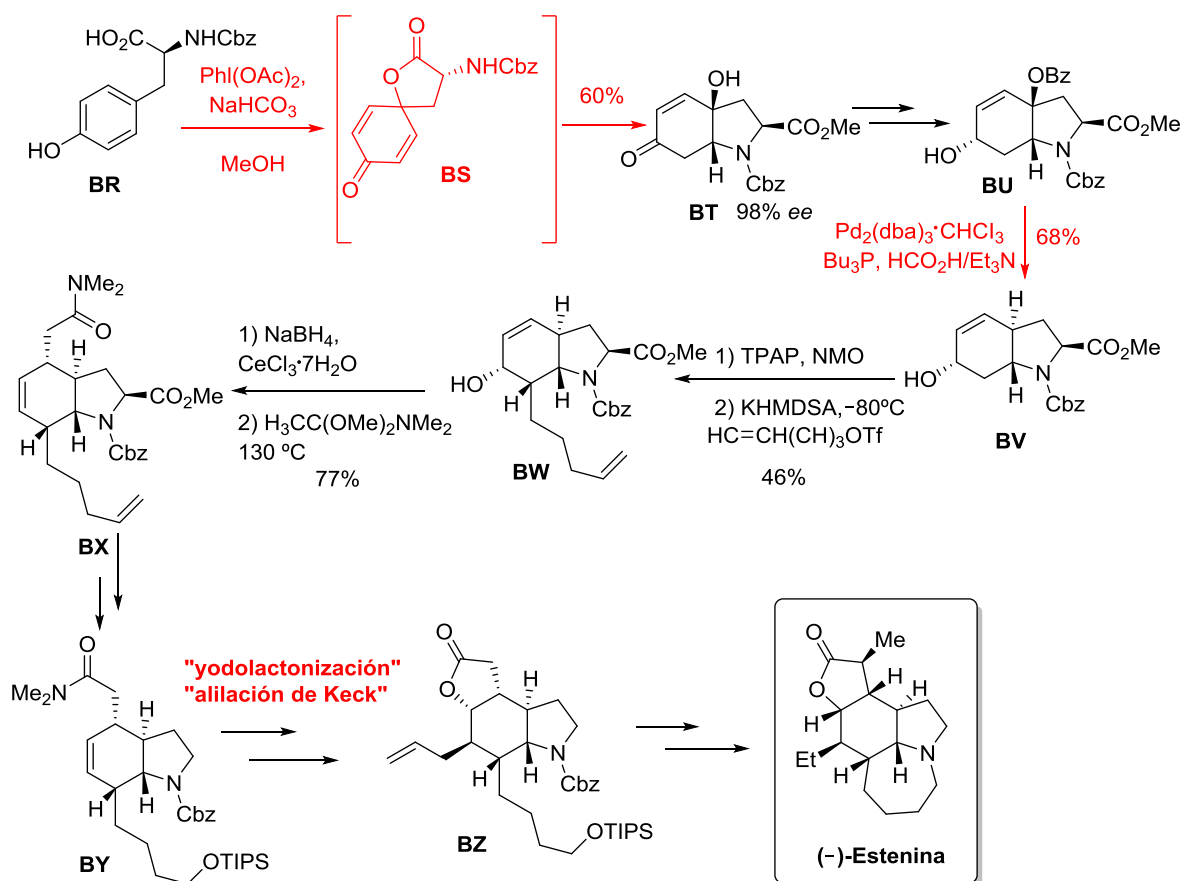
¹⁶⁹ Ginn, J. D.; Padwa, A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1515-1517.

y Ginn¹⁷⁰ e implica una reacción en cascada que involucra una cicloadición de Diels-Alder intramolecular (intermedio **BM**), seguida de una apertura de anillo que da lugar a un intermedio zwitteriónico (intermedio **BN**) que promueve la migración del grupo tiometilo para dar lugar al intermedio **BO**. Obtenido el intermedio **BO**, reacciones de reducción consecutivas dan lugar a las fusiones *trans* A/C y *cis* B/C deseadas en **BP**. La formación del anillo de butirolactona se lleva a cabo sobre **BP** mediante yodolactonización para dar lugar al intermedio **BQ**, que es transformado en (±)-Estenina mediante la alilación de Keck previamente descrita por Hart y col.

III.3.2 Estrategias de síntesis que no implican una cicloadición de Diels-Alder.

La primera síntesis enantioselectiva de la (–)-Estenina fue descrita por Wipf y col. en 1995.¹⁷¹ En este caso la síntesis se llevó a cabo en una secuencia lineal en 26 etapas a partir de L-tirosina, que fue convertida en la indolona **BT** con casi total enantio y diastereoselectividad. Las etapas más relevantes de la síntesis se muestran en el Esquema 95.

Esquema 95



¹⁷⁰ Padwa, A.; Ginn, J. D. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 5197-5206.

¹⁷¹ Wipf, P.; Kim, Y.; Goldstein, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 11106-11112.

Una de las transformaciones cruciales en la síntesis de Wipf y col. es la formación del espirociclo **BS** por oxidación fenólica de **BR** mediada por yodo hipervalente (PhI(OAc)₂). El intermedio **BS** evoluciona de forma espontánea por apertura de la lactona y adición Michael del nitrógeno a la enona, hacia la indolona **BT** donde los anillos presentan una fusión *cis*. La indolona *cis*-fusionada es convertida en el intermedio **BV** con fusión de anillos *trans*, mediante reducción de un complejo de π -alilpaladio derivado de **BU**.¹⁷² La alquilación del intermedio **BV** se llevó a cabo por oxidación del alcohol alílico a la enona, seguida de desprotonación en α y adición sobre el correspondiente agente alquilante para generar **BW**. La reducción de la enona al alcohol alílico original, seguida de una transposición de Claisen-Eschenmoser¹⁷³ permitió la formación de la amida γ,δ -insaturada en el intermedio **BX**, sobre el que fue introducido el anillo de butirolactona mediante una reacción de yodolactonización. Una vez introducido el anillo de butirolactona, la síntesis de la (-)-Estenina se llevó a cabo a través de reacciones ya descritas por Chen y Hart en 1990, incluyendo una alilación de Keck y sucesivas manipulaciones de grupos funcionales.

En 2008, Booker-Milburn y col. publicaron la síntesis de la (\pm)-Neoestenina mediante una estrategia de síntesis altamente eficiente ya que no implicaba grupos protectores.¹⁷⁴ La síntesis de estos autores se llevó a cabo mediante una secuencia lineal en 14 etapas, de las cuales las más importantes se muestran en el Esquema 96.

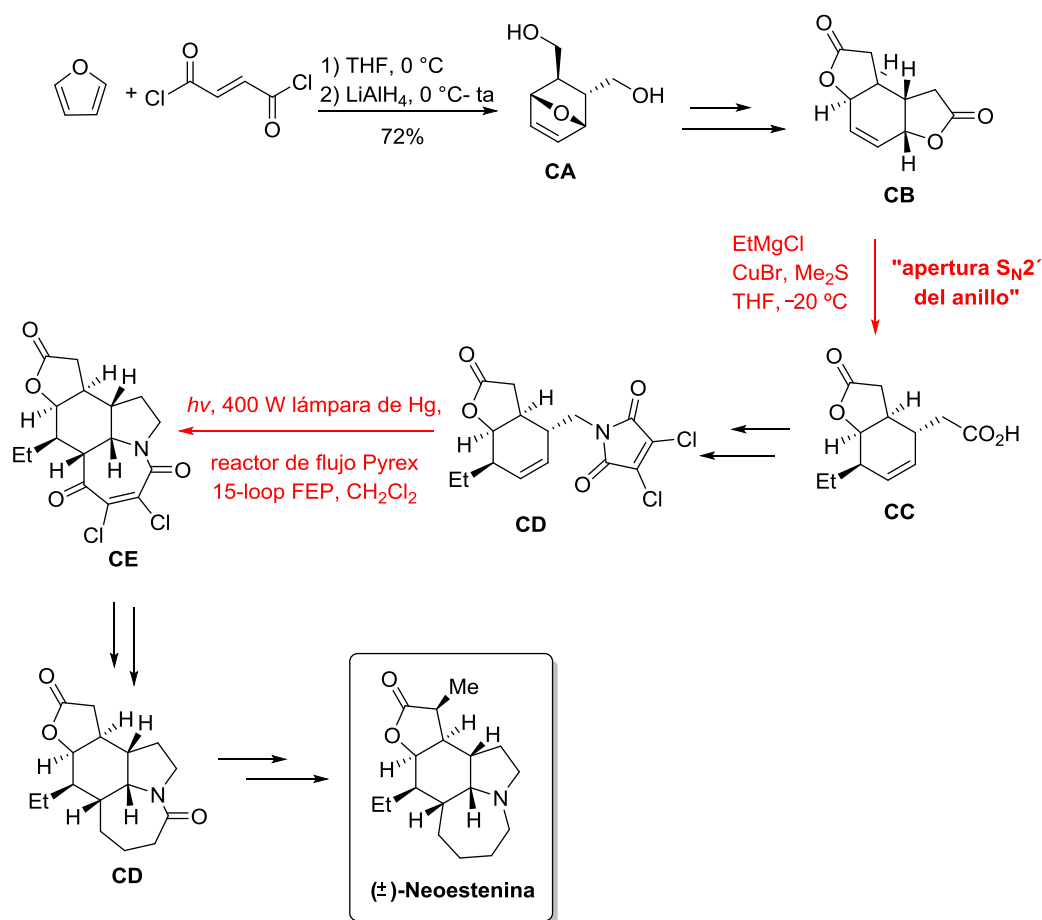
El compuesto de partida en la síntesis de Booker-Milburn y col., el furano bicíclico **CA**, es accesible en cantidades multigramo mediante la cicloadición [4+2] de furano y cloruro de fumaroilo, seguida de una reducción con LiAlH₄. El intermedio **CB** con simetría C₂, es obtenido a partir de una bislactonización catalizada en medio ácido de un derivado del furano bicíclico **CA**. El grupo etilo es introducido a través de una apertura S_N2' del anillo por un organocuprato con selectividad *anti*, dando lugar al ácido carboxílico **CC**. La reducción selectiva del grupo carboxílico en **CC**, seguida de un acoplamiento con la 3,4-dicloromaleimida en condiciones de Mitsunobu, dio lugar a la maleimida **CD**, que fue convertida en el fotocicloadducto **CE** mediante irradiación en un fotorreactor (etapa clave de la síntesis). Esta transformación es la etapa clave de la síntesis de Booker-Milburn y col. y consiste en una reacción de fotocicloadición [5+2] de maleimidias, que da lugar de forma directa al esqueleto de pirrolo[1,2-*a*]azepina, característico de los alcaloides de la familia Estemona. Finalmente, la funcionalidad diclorocetoamida en el tetraciclo **CE** es reducida/desoxigenada y posteriormente el anillo de lactona metilado, para dar lugar a la (\pm)-Neoestenina.

¹⁷² Mandai, T.; Matsumoto, T.; Kawada, M.; Tsuji, J. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1326-1327.

¹⁷³ Wlck, A. E.; Felix, D.; Steen, K.; Eschenmoser, A. *Helv. Chim. Acta*, **1964**, 47, 2425-2429.

¹⁷⁴ Lainchbury, M. D.; Medley, M. I.; Taylor, P. M.; Hirst, P.; Dohle, W.; Booker-Milburn, K. I. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 6497-6505.

Esquema 96



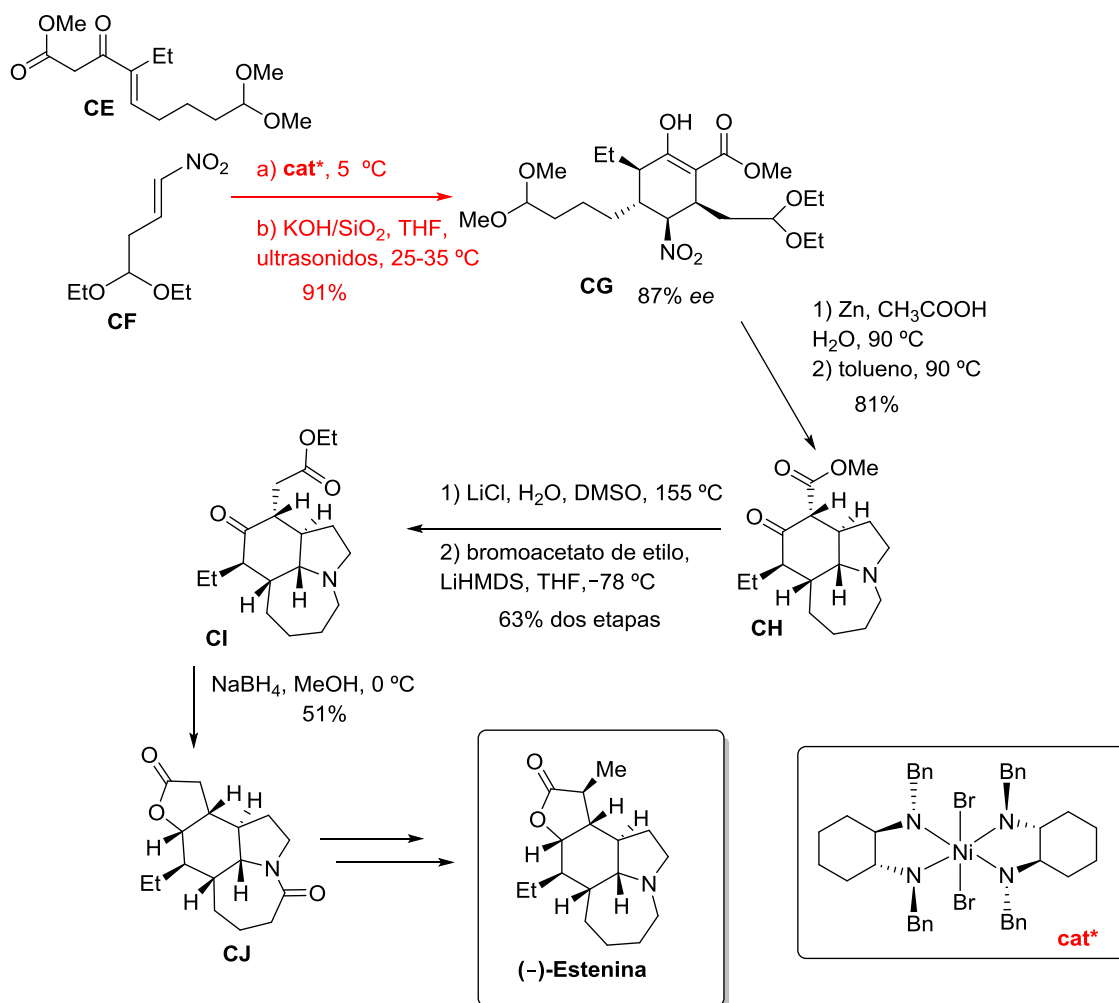
Como último ejemplo de la síntesis de (-)-Estenina basada en una estrategia que no involucra una reacción de Diels-Alder como paso clave, destacamos este trabajo llevado a cabo por Zhang, Chen y col. en 2014.¹⁷⁵ En este caso el paso clave para la construcción del anillo de ciclohexano altamente sustituido, es una doble adición de Michael asimétrica en presencia del catalizador quiral de Evans. Los pasos claves de la síntesis publicada por estos autores se detallan en el Esquema 97.

El intermedio clave de la síntesis, **CG**, es el resultante de la doble adición de Michael asimétrica entre **CE** y **CF** en presencia del catalizador quiral de Evans (cat*). Esta reacción transcurre con un exceso enantiomérico del 87% a favor del enantiómero deseado y un rendimiento del 91%. El intermedio **CG** es transformado en **CH** a través de una aminociclación reductora mediante tratamiento con Zn y ácido acético en agua. La hidrólisis y descarboxilación de **CH**, seguida de tratamiento con bromoacetato de etilo, da lugar a **CI**. La reducción en **CI** de la cetona con NaBH₄ en MeOH genera de forma directa el anillo de lactona presente en el alcaloide natural, dando lugar al intermedio **CJ**. A partir de **CJ**, mediante una secuencia en tres pasos que incluye una metilación en la posición α menos impedida de la lactona llevada a cabo

¹⁷⁵ Chen, J.; Xie, J.; Chen, J.; Zhang, H. *Tetrahedron* **2014**, 71, 3747-3755.

con MeI y una base impedida como LiHMDS, los autores llevan a cabo la síntesis de la la (-)-Estenina en un total de 14 pasos y con un 5.9% de rendimiento a partir de productos comerciales.

Esquema 97



III.4 CONCLUSIONES.

A lo largo de este capítulo se han detallado las principales características estructurales y actividades biológicas de los alcaloides de la familia Estemona. De todos ellos, nos hemos centrado en la Estenina y Neoestenina, pertenecientes al primer grupo de esta familia de alcaloides, ya que sobre ellos versa esta tesis doctoral. Para estos dos alcaloides se ha hecho una revisión bibliográfica de aquellos métodos de síntesis más relevantes publicados. En los siguientes capítulos de esta tesis doctoral se detallará el trabajo llevado a cabo en nuestro grupo de investigación relacionado con la síntesis asimétrica de (-)-Estenina y (-)-Neoestenina mediante el empleo de reacciones de cicloadición [4+2] diastereoselectivas empleando sulfinil dienos.

CAPÍTULO 4

DIELS-ALDER INTRAMOLECULAR ENTRE 2-SULFINIL DIENOS E INAMIDAS: APROXIMACIÓN A LA SÍNTESIS DE (–)-ESTENINA

IV. DIELS-ALDER INTRAMOLECULAR ENTRE 2-SULFINIL DIENOS E INAMIDAS: APROXIMACIÓN A LA SÍNTESIS DE (-)-ESTENINA.

IV.1 INTRODUCCIÓN.

El primer objetivo que se perseguía en este trabajo era extender la metodología descrita en el capítulo 2 al uso de inamidas como dienófilos en reacciones de Diels-Alder intramoleculares.

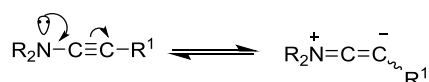
Como segundo objetivo se pretendía aplicar esta metodología a la síntesis enantioselectiva de la (-)-Esterina, ya que mediante el uso de inamidas como dienófilos en este tipo de proceso, se podría acceder de forma directa al núcleo básico estructural de dicho alcaloide, con la estereoquímica deseada en sus centros estereogénicos.

A continuación se detallan algunos de los aspectos fundamentales de la química de inamidas y de forma más concreta los trabajos publicados en referencia a su aplicación en reacciones de cicloadición [4+2].

IV.2 ANTECEDENTES GENERALES.

Los alquinos directamente unidos a heteroátomos son probablemente una de las clases de alquinos más útiles en síntesis orgánica en cuanto a su extraordinaria versatilidad en métodos de síntesis moderna. Un grupo especialmente interesante dentro de este tipo de alquinos son aquellos donde el triple enlace está directamente unido a nitrógeno, las llamadas inaminas¹⁷⁶. En gran parte, su extraordinaria versatilidad sintética se debe a la capacidad del átomo de nitrógeno de donar su par de electrones al triple enlace, polarizándolo y confiriéndole una reactividad excepcional junto con una fuerte diferenciación de las propiedades electrónicas de los átomos de carbono *sp* que conforman el triple enlace (Figura 16).

Figura 16



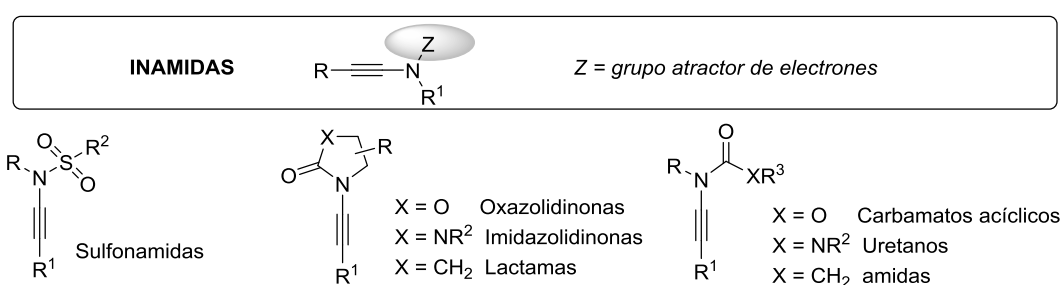
Esta excepcional reactividad lleva aparejada una gran inestabilidad en especial frente a la hidrólisis, que junto con la dificultad de su preparación, ha limitado la aplicación de las inaminas en síntesis orgánica durante décadas.¹⁷⁷

¹⁷⁶ Para revisiones generales sobre la química de inaminas, ver: (a) Ficini, J. *Tetrahedron* **1976**, 32, 1449-1486. (b) Himbert, G. *Methoden der Organischen Chemie* (Houben-Weyl) (Eds.: Kropf, H.; Schaumann, E.), Georg Thieme, Stuttgart **1993**, 3267-3443. (c) Zifcsak, A. A.; Mulder, J. A.; Hsung, R. P.; Rameshkumar, C.; Wei, L. L. *Tetrahedron* **2001**, 57, 7575-7606.

¹⁷⁷ (a) Padwa, A.; Gareau, Y.; Harrison, B.; Rodriguez, A. *J. Org. Chem.* **1992**, 3540-3545. (b) Bioxham, J.; Dell, C. P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1993**, 3055-3059. (c) Ramachandra, V. J.; Xu, Z.-Q.; Ksebati, M.

El empleo de grupos electrón atrayentes unidos directamente al átomo de nitrógeno de la inamina, capaces de disminuir la densidad electrónica del mismo, permitió aumentar la estabilidad de las inaminas y posibilitar su utilidad sintética. De este modo, las inamidas (Figura 17), se han convertido en alternativas estables a las inaminas, hecho que ha permitido explotar la utilidad sintética de este tipo de alquinos unidos a nitrógeno.¹⁷⁸ Esto ha impulsado un crecimiento notable en el número de publicaciones donde se describen nuevas estrategias para la síntesis de este tipo de sustratos y para su uso en diferentes secuencias sintéticas. A continuación se procede a detallar en primer lugar algunos de los métodos de síntesis de inamidas más relevantes descritos en la bibliografía y a continuación los ejemplos más destacables del empleo de inamidas en cicloadiciones [4+2].

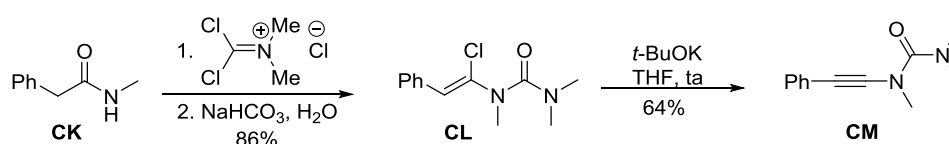
Figura 17



IV.2.1 Síntesis de inamidas.

La primera síntesis de una inamida fue publicada por Viehe y col. en 1972.¹⁷⁹ El método descrito por estos autores permitía la obtención de inamidas derivadas de urea mediante una eliminación inducida por base desde α -cloroenamidas, **CL** (Esquema 98). Este procedimiento fue ampliamente empleado a pesar de que sufría de problemas de generalidad debido a una gran dependencia de la disponibilidad de la halo-enamida precursora. Sin embargo, este primer trabajo sentó las bases de todos los trabajos posteriores, que durante más de treinta años basaron la síntesis de inamidas en reacciones de eliminación de halo-enamidas.

Esquema 98



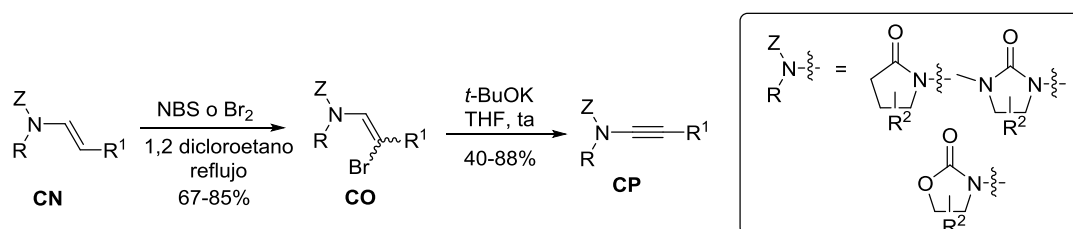
B.; Kessel, D.; Corbett, T. H.; Drach, J. C.; Zelicka, J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994**, 1089-1098. (d) Bernstein, R.; Foote, C. S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7051-7054.

¹⁷⁸ **Para revisiones de la química de inamidas, ver:** (a) DeKorver, K. A.; Li, H.; Lohse, A. G.; Hayashi, R.; Lu, Z.; Zhang, Y.; Hsung, R. P. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 9, 5064-5106. (b) Evano, G.; Coste, A.; Jouvin, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 2840-2859. (c) Hsung, R. P. *Tetrahedron* **2006**, 62, 3781-3782.

¹⁷⁹ Janouksek, Z.; Collard, J.; Viehe, H. G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1972**, 11, 917-918.

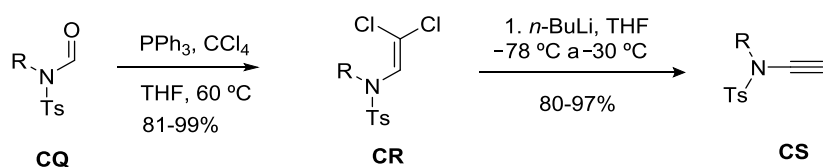
En 2001 Hsung y col. extendieron esta metodología al uso de β -bromo-enamidas (**CO**) como sustratos de partida (Esquema 99).¹⁸⁰ La ventaja de esta variante es que las β -bromo-enamidas podrían ser obtenidas mediante bromación de las correspondientes enamidas (**CN**), ampliando por tanto la generalidad del proceso gracias a un más fácil acceso de los sustratos de partida. Mediante la variante de Hsung fue posible ampliar el rango de inamidas accesibles por este método a inamidas derivadas de pirrolidona, oxazolidinona e imidazolidinona. Sin embargo el método quedaba limitado a los isómeros *Z* de las bromo-enamidas de partida, ya que estos eran los únicos capaces de experimentar el proceso de eliminación.

Esquema 99



Dentro de las estrategias de síntesis de inamidas basadas en la eliminación de halo-enamidas, cabría también hacer una mención especial a la metodología desarrollada por Brückner y col.,¹⁸¹ inspirada en la transformación de aldehídos en alquinos desarrollada previamente por Corey y Fuchs.¹⁸² Este método permitía obtener inamidas a partir de formamidas (**CQ**), mediante tratamiento con trifenilfosfina y tetraclorometano para dar lugar a las β,β -dicloroenamidas intermedias (**CR**), que en presencia de una base daban lugar a una deshidrohalogenación generando las correspondientes inamidas (**CS**) (Esquema 100).

Esquema 100



En un principio esta metodología permitió llegar a inamidas terminales ($\text{R}^1 = \text{H}$), que pudieron ser transformadas en las correspondientes arilnamidas ($\text{R}^1 = \text{Ar}$) mediante reacciones de acoplamiento cruzado de Sonogashira.¹⁸³ Posteriormente, Castedo y col. publicaron que mediante adición al medio de reacción de un electrófilo se podía acceder a inamidas sustituidas de forma directa y con mejores rendimientos que mediante la funcionalización posterior de las

¹⁸⁰ Wei, L.-L.; Mulder, J. A.; Xiong, H.; Zifcsak, C. A.; Douglas, C. J.; Hsung, R. P. *Tetrahedron* **2001**, 57, 459-466.

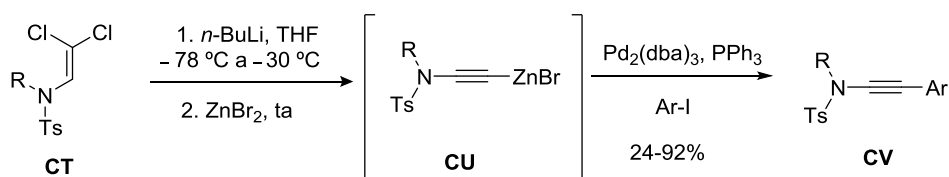
¹⁸¹ (a) Brückner, D. *Synlett* **2000**, 1402-1404. (b) Hoffmann, R. W.; Brückner, D. *New. J. Chem.* **2001**, 25, 369-373. (c) Brückner, D. *Tetrahedron* **2006**, 62, 3809-3814.

¹⁸² Corey, E. J.; Fuchs, P. L.; *Tetrahedron Lett.* **1972**, 13, 3769-3772.

¹⁸³ Tracey, M. R.; Zhang, Y.; Frederick, M. O.; Mulder, J. A.; Hsung, R. P. *Org. Lett.* **2004**, 6, 2209-2212.

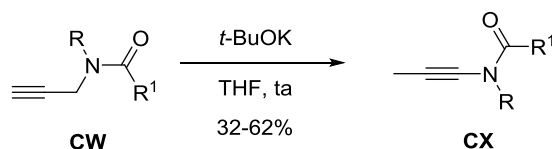
inamidas terminales.¹⁸⁴ Los mismos autores publicaron la obtención directa de arilnamidas mediante transmetalación del acetiluro de la inamida con ZnBr_2 seguido de acoplamiento de Negishi de la especie organometálica intermedia (**CU**) con yoduros de arilo (Esquema 101).¹⁸⁵

Esquema 101



Otro tipo de metodología de síntesis de inamidas que también merece ser mencionado por ser una estrategia alternativa, es la isomerización de propargil amidas, **CW** (Esquema 102).¹⁸⁶ Este método permitía de una forma bastante directa la formación de inamidas sustituidas con un metilo en la posición terminal, pero resultó ser altamente dependiente de la naturaleza del grupo atractor de electrones unido al nitrógeno. De hecho, este método solo permitía la obtención de inamidas con grupos acilo sobre el nitrógeno.

Esquema 102



Uno de los métodos más populares en la síntesis de inamidas, antes del descubrimiento de la alquínación catalizada por cobre, es el uso de sales de yodo hipervalentes, **CY** (Esquema 103).¹⁸⁷ Aunque eficiente y popular, el método seguía sufriendo de escasa generalidad ya que sólo se podían utilizar sales de yodo hipervalentes (**CY**) sustituidas por grupos sililo, anillos aromáticos o grupos atractores de electrones.

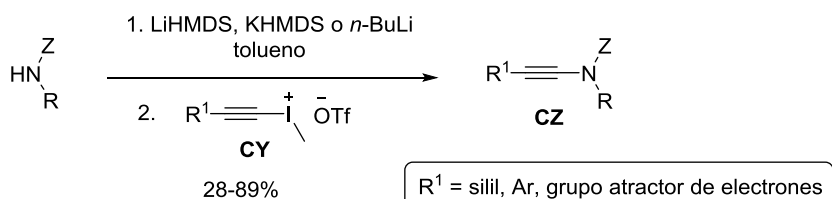
¹⁸⁴ Rodríguez, D.; Martínez-Esperón, M. F.; Castedo, L.; Saá, C. *Synlett* **2007**, 1963-1965.

¹⁸⁵ Rodríguez, D.; Castedo, L.; Saá, C. *Synlett* **2004**, 783-786.

¹⁸⁶ Huang, J.; Xiong, H.; Hsung, R. P.; Rameshkumar, C.; Mulder, J. A.; Grebe, T. P. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2417-2420.

¹⁸⁷ (a) Witulski, B.; Stengek, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 489-492. (b) Witulski, B.; Gössmann, M. *Chem. Commun.* **1999**, 1879-1880. (c) Witulski, B.; Stengel, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2426-2430. (d) Witulski, B.; Gössmann, M. *Synlett* **2000**, 1793-1797. (e) Witulski, B.; Stengel, T.; Fernández-Hernández, J. M. *Chem. Commun.* **2000**, 1965-1966. (f) Witulski, B.; Alayrac, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3281-3284. (g) Rainier, J. D.; Imbriglio, J. E. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 2037-2039. (h) Rainier, J. D.; Imbriglio, J. E. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7272-7276.

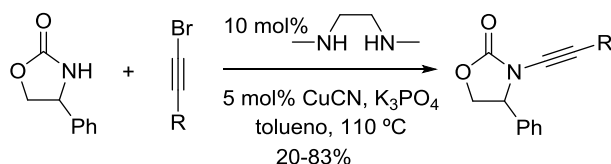
Esquema 103



Z = Ts, CF₃SO₂, PhCO, 2-piridil-SO₂, 4-NO₂C₆H₄SO₂

Todos los métodos de síntesis de inamidas antes mencionados, aunque eficientes, seguían sufriendo de una serie de limitaciones como la falta de generalidad por su gran dependencia de los sustratos de partida y la necesidad de empleo de bases fuertes y largos tiempos de reacción. Esta situación cambió drásticamente en 2003 con la primera publicación por Hsung y col. de una metodología directa, robusta y altamente eficiente para la síntesis de inamidas basada en la alquilación directa de amidas con haluros de alquino catalizada por cobre usando *N,N'*-dimetiletilendiamina como ligando (Esquema 104).¹⁸⁸

Esquema 104



En este primer trabajo de Hsung y col. las condiciones de reacción seguían siendo bastante duras debido al empleo de K_3PO_4 como base y elevadas temperaturas. Por otro lado, aunque la generalidad del proceso con respecto al posible uso de una gran variedad de bromoalquinos, quedaba mejorada con respecto a otras aproximaciones sintéticas previas, el método seguía estando limitado al uso de oxazolidinonas, y algunas amidas pero con bajos rendimientos. Sin embargo, a pesar de sus limitaciones este primer trabajo publicado en relación con la síntesis de inamidas mediante acoplamiento cruzado catalizado por cobre, tuvo una gran relevancia ya que sirvió como punto de partida de las muchas variantes del método que han sido publicadas con posterioridad.¹⁸⁹

Casi de forma paralela al trabajo publicado por Hsung, Danheiser y col. publicaron una variante del método donde utilizaban cantidades estequiométricas de cobre y una base más fuerte como KHMDS, pero en este caso permitiendo llevar a cabo la reacción a temperatura ambiente (Esquema 105).¹⁹⁰ Este método resultó ser plenamente compatible con sulfonamidas,

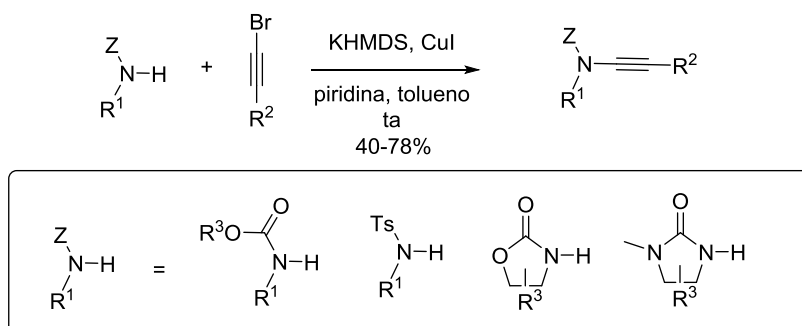
¹⁸⁸ Frederick, M. O.; Mulder, J. A.; Tracey, M. R.; Hsung, R. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 2368-2369.

¹⁸⁹ Para una revisión de los métodos de síntesis de inamidas basados en reacciones de aminación, ver: Evano, G.; Jouvin, K.; Coste, A. *Synthesis* **2013**, 45, 17-26.

¹⁹⁰ Dunetz, J. R.; Danheiser, R. L. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4011-4014.

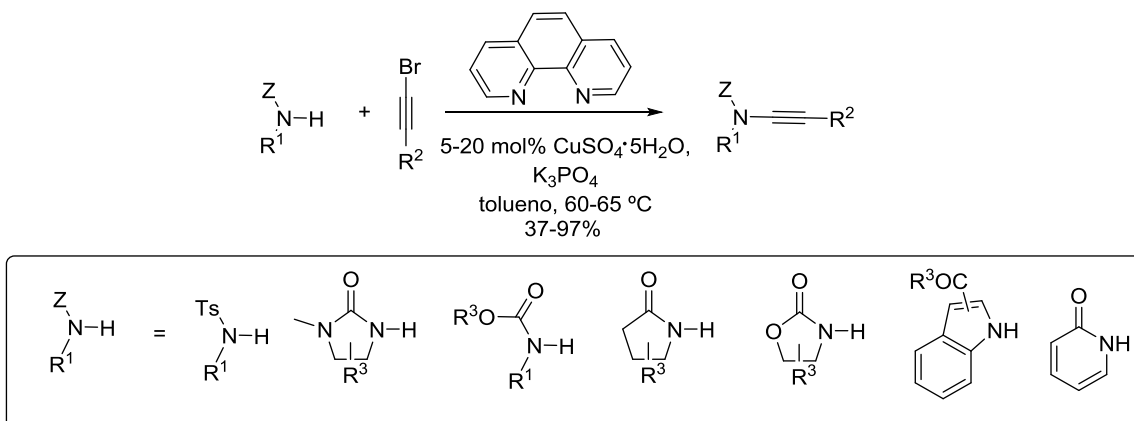
carbamatos, oxazolidinonas e imidazolidinonas. Sin embargo, la necesidad de empleo de una base fuerte seguía representando una limitación en aquellos sustratos de partida que pudiesen ser sensibles y por ello incompatibles con estas condiciones.

Esquema 105



En 2004, Hsung revisó su protocolo inicial y mediante el empleo de $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ como fuente de cobre, 1,10-fenantrolina como ligando y K_3PO_4 como base, consiguió llevar a cabo la reacción de acoplamiento a menor temperatura, 60-65 °C, y lo que es más importante, extender la generalidad del proceso a multitud de sustratos como sulfonamidas, imidazolidinonas, carbamatos, lactamas, oxazolidinonas, indoles y piridonas (Esquema 106).¹⁸³

Esquema 106



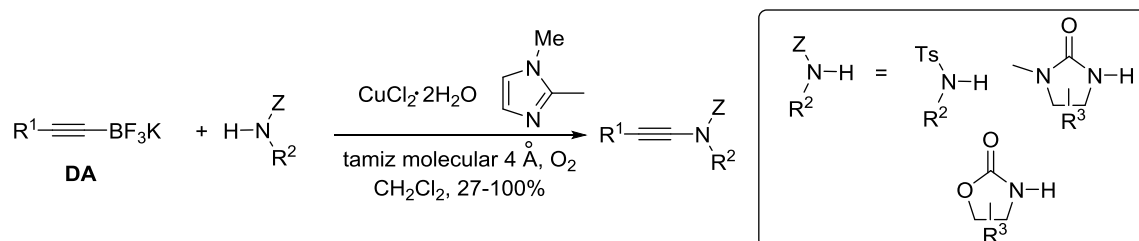
Esta segunda generación del método de Hsung es posiblemente hasta la fecha una de las rutas más generales y robustas en la síntesis de inamidas. Sin embargo, el empleo de condiciones básicas y/o temperaturas elevadas, ha seguido impulsando el desarrollo de métodos alternativos. En este sentido, quizá uno de los métodos más relevantes por ser el primero que permitió la síntesis de inamidas en ausencia de base y a temperatura ambiente, es el desarrollado por Evano y col. en 2010.¹⁹¹ Este método se basaba en el uso de sales de alquilnitrilfluoroboratos de potasio (**DA**), compuestos perfectamente cristalinos y estables

¹⁸³ Tracey, M. R.; Zhang, Y.; Frederick, M. O.; Mulder, J. A.; Hsung, R. P. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1151-1154.

¹⁹¹ Jouvin, K.; Couty, F.; Evano, G. *Org. Lett.* **2010**, 12, 3272-3275.

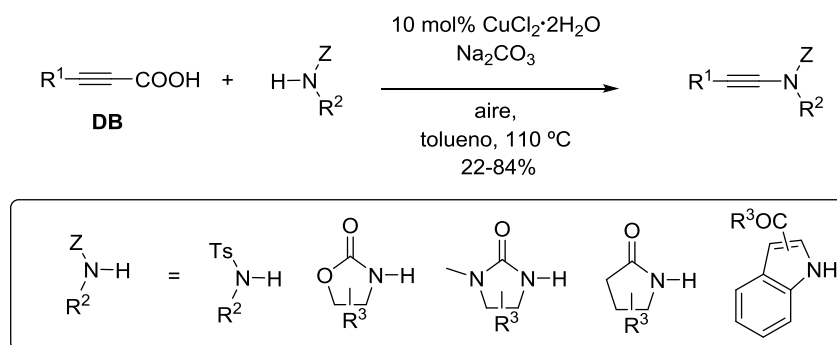
obtenidos a partir de los alquinos precursores.¹⁹² Estas sales de alquinitrfluoroboratos de potasio dan lugar a la reacción de acoplamiento cruzado catalizado por cobre con una amplia gama de nucleófilos de nitrógeno como sulfonamidas, imidazolidinonas y oxazolidinonas, en ausencia de base y a temperatura ambiente (Esquema 107).

Esquema 107



También en ausencia de base y mediante catálisis por cobre, pero en este caso sin necesidad de ligandos, fue posteriormente demostrado que los ácidos propiólicos (**DB**) podían emplearse en la síntesis de inamidas derivadas de sulfonamidas, oxazolidinonas, imidazolidinonas, lactamas e indoles (Esquema 108).¹⁹³

Esquema 108



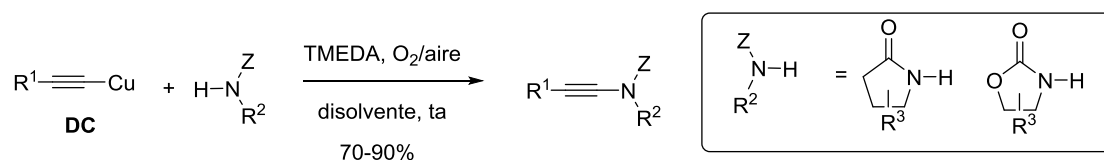
Por mencionar alguna de las estrategias de síntesis más recientemente publicadas, quizá destacar la conocida como adición oxidativa de acetiluros de cobre, **DC**.¹⁹⁴ Esta metodología, permite la reacción de acetiluros de cobre, generados por reacción de los alquinos terminales con yoduro de cobre en presencia de K_2CO_3 , con lactamas no impedidas y oxazolidinonas mediante la simple activación con TMEDA en presencia de oxígeno a temperatura ambiente (Esquema 109).

¹⁹² Para revisiones de la química de sales de organotrifluoroboratos, ver: (a) Molander, G. A.; Figueroa, R. *Aldrichimica Acta* **2005**, 38, 49-56. (b) Molander, G. A.; Ellis, N. *Acc. Chem. Res.* **2007**, 40, 275-286. (c) Darses, S.; Genet, J.-P. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 288-325.

¹⁹³ Jia, W.; Jiao, N. *Org. Lett.* **2010**, 12, 2000-2003.

¹⁹⁴ Jouvin, K.; Heimburger, J.; Evano, G. *Chem. Sci.* **2012**, 3, 756-760.

Esquema 109



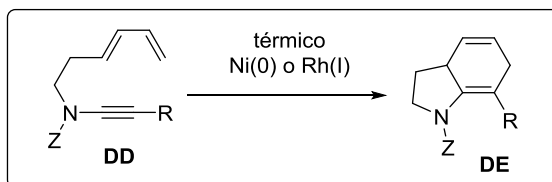
IV.2.2 Reactividad de inamidas en cicloadiciones [4+2].

La cicloadición [4+2] es una de las transformaciones más útiles en síntesis orgánica para la construcción de anillos de seis miembros. La utilización de inamidas en este tipo de reacciones pericíclicas es especialmente interesante, debido a la posibilidad de incorporación de un átomo de nitrógeno a las estructuras finales de forma directa. En este sentido la cicloadición intramolecular permite obtener heterociclos nitrogenados de forma altamente eficiente, del mismo modo que la cicloadición intermolecular permite obtener sistemas cíclicos con sustituyentes nitrogenados directamente unidos al ciclo. Sin embargo, el empleo de inamidas en procesos de cicloadición [4+2] es relativamente reciente, algo no sorprendente debido a la igualmente reciente aparición de métodos eficientes para la síntesis de inamidas. No obstante, el creciente número de publicaciones relacionadas con el empleo de inamidas en reacciones de cicloadición [4+2], pone de manifiesto el marcado interés de la comunidad científica por este tipo de transformaciones. A continuación se detallarán algunos de los ejemplos más relevantes de la literatura en referencia a la reactividad de inamidas en cicloadiciones [4+2].

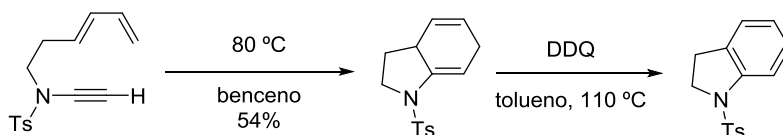
El primer ejemplo del uso de inamidas en cicloadiciones [4+2] data del 2003 y fue publicado por Witulski y col.^{34b} En este primer trabajo, los autores estudiaron la reactividad de inamidas como dienófilos en reacciones de Diels-Alder intramoleculares con dienos (Esquema 110). La reactividad se estudió tanto en condiciones térmicas, como en presencia de catalizadores de Ni(0) y de Rh(I) y se evaluaron diferentes sustratos de partida donde se modificó la sustitución terminal de la inamida. Los mejores resultados se obtuvieron para el catalizador de Rh(I) generado *in situ* a partir del catalizador de Wilkinson, [RhCl(PPh₃)₃], por tratamiento con AgSbF₆. Estas condiciones de reacción permitieron llevar a cabo la cicloadición tanto para inamidas terminales como sustituidas, dando lugar a los tetrahidroindoles, **DE**, a temperatura ambiente y con buen rendimiento. El uso de condiciones térmicas sólo resultó compatible con inamidas terminales y requería altas temperaturas (80-90 °C), lo cual conllevaba la aromatización de los tetrahidroindoles a las correspondientes indolinas. Para inamidas no terminales, la reacción no transcurría en condiciones térmicas ni siquiera forzando las condiciones. Sin embargo, el uso de Ni(COD)₂ como catalizador sólo resultó compatible con inamidas sustituidas y en todos los casos implicaba el empleo de altas temperaturas y cargas del catalizador por encima del 20%.

³⁴ (b) Witulski, B.; Lumtscher, J.; Bergstäßer, U. *Synlett*, **2003** 5, 708-710.

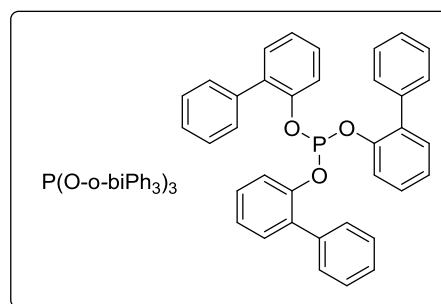
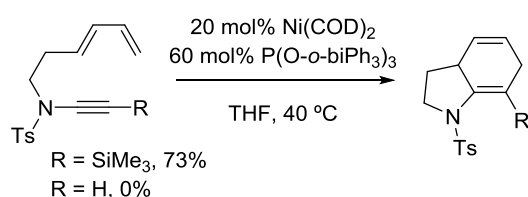
Esquema 110



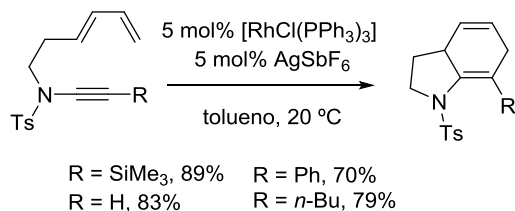
a) Condiciones térmicas



b) Catálisis por Ni(0)



c) Catálisis por Rh(I)

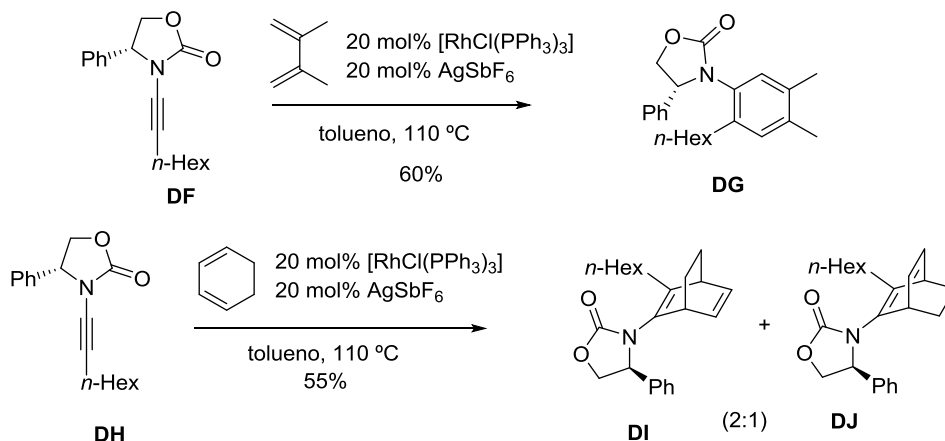


Muy relacionado con el trabajo previo de Witulski, en 2006 Hsung y col. describieron el primer ejemplo de cicloadición [4+2] diastereoselectiva empleando inamidas. En este trabajo, los autores emplearon el mismo catalizador de Rh(I), en cicloadiciones [4+2] donde el dienófilo era una inamida quiral (Esquema 111).¹⁹⁵ Las mismas condiciones se estudiaron tanto en reacciones de cicloadición [4+2] intermoleculares como intramoleculares y para ambas se observó que, a diferencia de lo observado por Witulski, estos sistemas requerían elevadas temperaturas. Sin embargo, a pesar de las elevadas temperaturas necesarias, se comprobó que la reacción transcurría de forma altamente diastereoselectiva en la versión intramolecular. En cambio, la versión intermolecular planteaba problemas de moderada diastereoselectividad (2:1 para **DI** y **DJ**) y aromatización de los cicloaductos (**DG**).

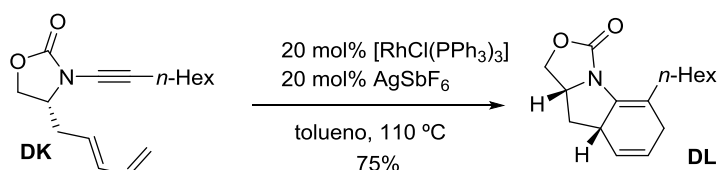
¹⁹⁵ Zhang, X.; Zhang, Y.; Huang, J.; Hsung, R. P.; Kurtz, K. C. M.; Oppenheimer, J.; Petersen, M. E.; Sagamanova, I. K.; Shen, L.; Tracey, M. R. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4170-4177.

Esquema 111

a) Cicloadición [4+2] intermolecular

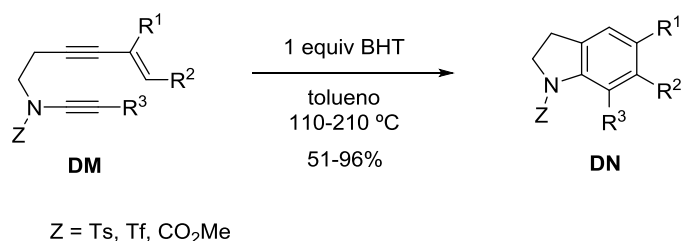


b) Cicloadición [4+2] intramolecular



Por su parte, Danheiser y col. publicaron la primera deshidro Diels-Alder intramolecular empleando inamidas, que en condiciones térmicas transcurría de forma eficiente para dar lugar a indolinas (Esquema 112).¹⁹⁶ Cabe mencionar que el uso de temperaturas muy elevadas no era un problema en este caso debido a la estabilidad de las indolinas obtenidas.

Esquema 112

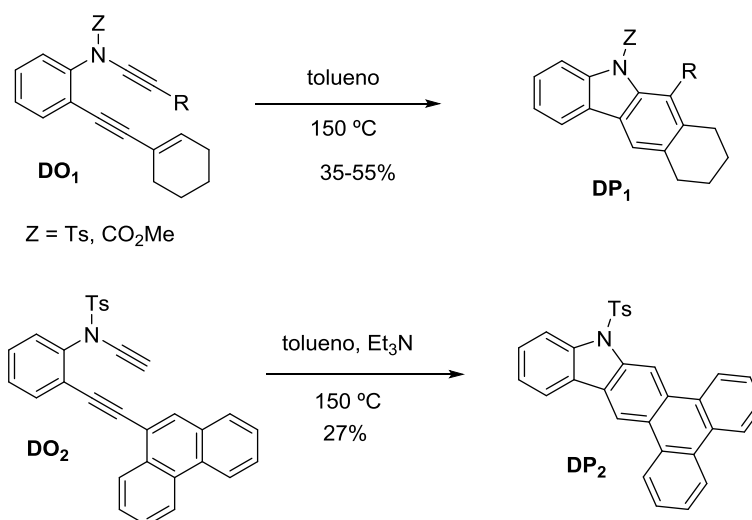


Saá y col. publicaron la reacción deshidro Diels-Alder intramolecular de sistemas tipo **DO** en condiciones térmicas. La única diferencia con el trabajo de Danheiser es el anillo aromático como puente conector entre dieno y dienófilo, dando lugar a los carbazoles **DP** (Esquema 113).¹⁹⁷

¹⁹⁶ Dunetz, J. R.; Danheiser, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 5776-5777.

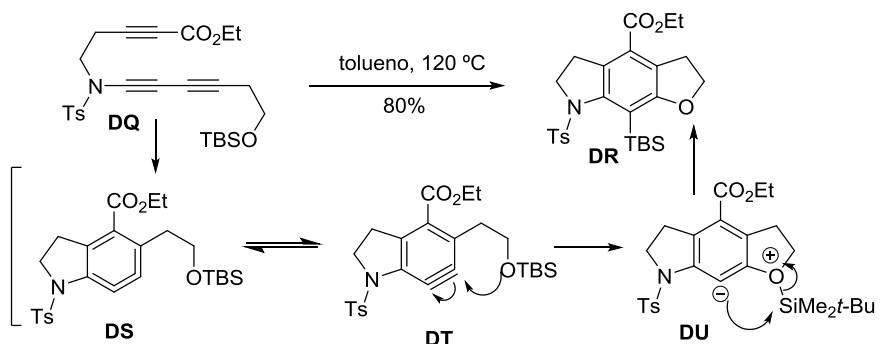
¹⁹⁷ (a) Martínez-Esperrón, M. F.; Rodríguez, D.; Castedo, L.; Saá, C. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2213-2216. (b) Martínez-Esperrón, M. F.; Rodríguez, D.; Castedo, L.; Saá, C. *Tetrahedron* **2008**, 64, 3674-3686.

Esquema 113



Más recientemente tanto Hoye y col. como Lee y col. han publicado elegantes estrategias sintéticas en sistemas triénicos. El trabajo publicado por Hoye en 2012, es el primer ejemplo de una hexadeshidro Diels-Alder intramolecular que involucra inamidas (Esquema 114).¹⁹⁸ Lo más llamativo de este trabajo es que el bencino **DT** intermedio generado en la cicloadición [4+2], es atrapado *in situ* por el grupo sililoxi presente en la molécula, generando un intermedio zwitteriónico **DU** que es posteriormente estabilizado por migración del grupo sililo.

Esquema 114



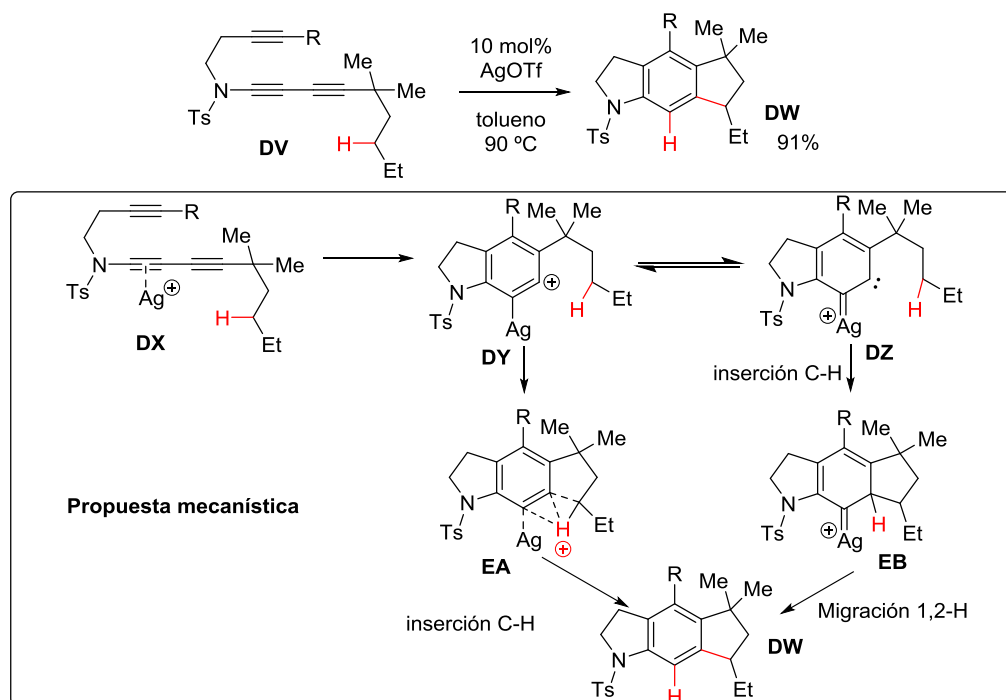
El trabajo de Lee y col. implica también una reacción hexadeshidro Diels-Alder intramolecular pero en este caso catalizada por Ag(I).¹⁹⁹ Una diferencia fundamental entre la metodología desarrollada por Lee con respecto a la de Hoye, es que el empleo de sales de Ag(I) permite la formación de un complejo de plata intermedio (intermedio **DY** o su forma resonante **DZ**). Ambos intermedios **DY** o **DZ** evolucionarían hacia la formación de **DW** mediante una inserción C-H. La propuesta mecanística de los autores plantea dos posibles rutas para la formación del nuevo enlace C-C en **DW**: a) bien a través de una inserción C-H en el intermedio

¹⁹⁸ Hoye, T. R.; Baire, B.; Niu, D.; Willoughby, P. H.; Woods, B. P. *Nature* **2012**, 490, 208-212.

¹⁹⁹ Yun, S. Y.; Wang, K.-P.; Lee, N.-K.; Mamidipalli, P.; Lee, D. J. *Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 4668-4671.

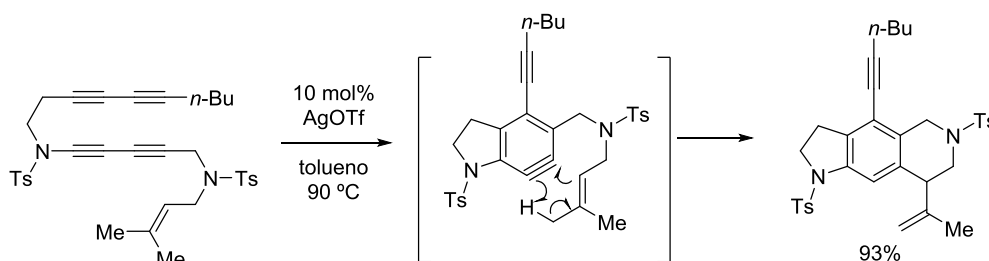
EA en el caso de la forma resonante **DY** o b) bien mediante el intermedio **EB** formado por inserción C-H a partir de la forma resonante **DZ**, que tras una migración 1,2-H daría lugar a **DW** (Esquema 115).

Esquema 115



Lee y col. publicaron el mismo año una variante de su anterior proceso en la cual el bencino intermedio era atrapado intramolecularmente con un alqueno a través de una reacción énica (Esquema 116).²⁰⁰ El empleo de sales de plata en esta secuencia no resultó imprescindible, aunque mejoraba el rendimiento.

Esquema 116



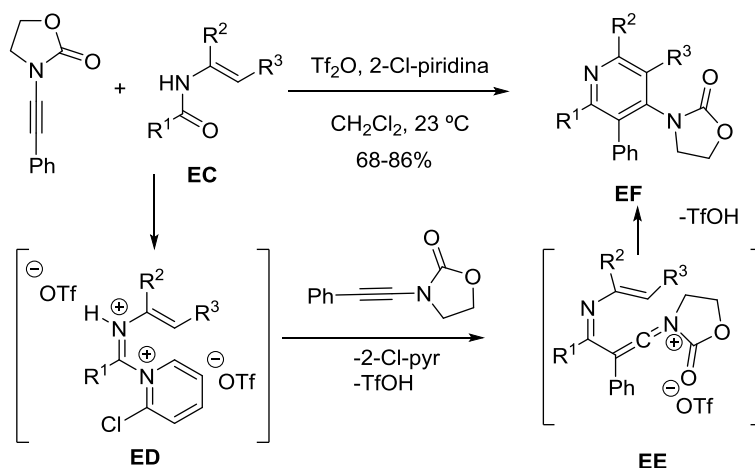
Fuera del contexto de las reacciones deshidro Diels-Alder, Movassaghi y col. publicaron en 2007 una cicloadición intermolecular aza-[4+2] catalizada por ácido.²⁰¹ La metodología descrita permitía la síntesis de piridinas altamente sustituidas tipo **EF** (Esquema 117). El mecanismo propuesto se basa en la activación de la enamida precursora **EC** en medio ácido para dar lugar

²⁰⁰ Karmakar, R.; Mamidipalli, P.; Yun, S. Y.; Lee, D. *Org. Lett.* **2013**, 15, 1938-1941.

²⁰¹ Movassaghi, M.; Hill, M. D.; Ahmad, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 10096-10097.

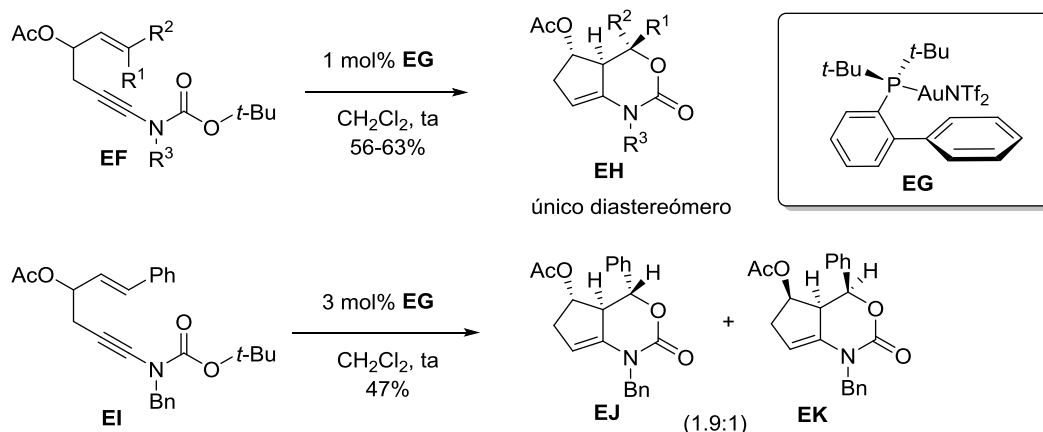
a la sal de bis-iminio **ED**, que por posterior ataque de la inamida genera la especie intermedia **EE**. Esta especie, evoluciona a través de una reacción aza Diels-Alder para formar el anillo de piridina.

Esquema 117



Para cerrar la sección de antecedentes generales del presente capítulo, cabría hacer una última mención a los métodos más recientemente publicados de cicloadiciones [4+2] que involucran inamidas, que son aquellos que emplean Au(I) como catalizador. El primer trabajo en este sentido, publicado por Gagosz y col.,²⁰² describía la cicloadición hetero-[4+2] intramolecular de inamidas BOC-protegidas y alquenos (Esquema 118). El empleo del catalizador de Au(I) **EG** permitía llegar a los cicloaductos **EH** con total diastereoselectividad para aquellos casos en que el alqueno implicado en la cicloadición estaba trisustituido (**EF**). Por el contrario, en los casos en que se usaban alquenos *trans*-disustituídos (**EI**), la diastereoselectividad sólo era moderada y no mejoraba ni con el uso de auxiliares quirales.

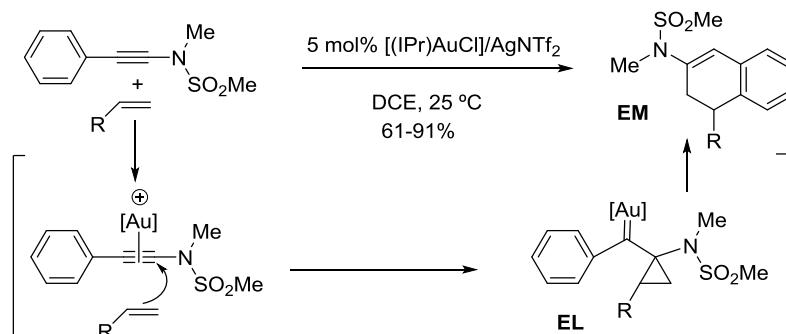
Esquema 118



²⁰² Buzas, A.; Istrate, F.; Le Goff, X. F.; Odabachiam, Y.; Gagosz, F. *J. Organomet. Chem.* **2009**, 694, 515-519.

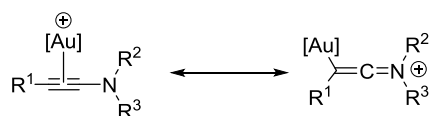
También en relación al uso de catálisis por Au(I) en cicloadiciones [4+2] con inamidas, Liu y col. han publicado un par de trabajos recientemente. En el primero, describieron la cicloadición [4+2] catalizada por Au(I) de 2-arilnamidas y alquenos (Esquema 119).²⁰³

Esquema 119



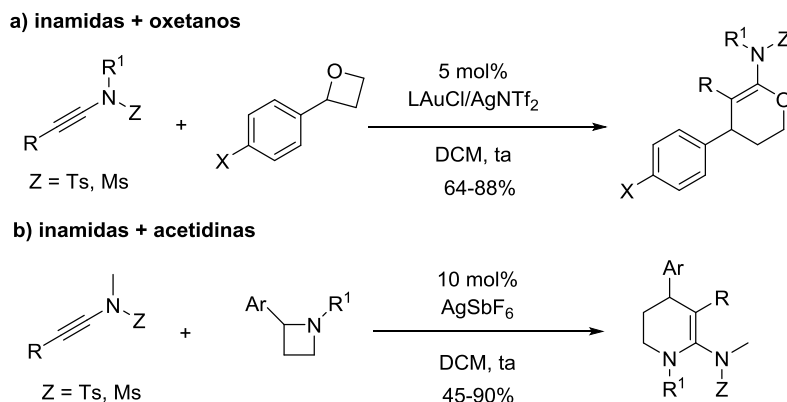
El mecanismo propuesto por los autores implica una primera etapa de ataque del alqueno a la posición C1 de la inamida favorecida por la formación de un complejo Au-triple enlace, que presenta reactividad similar a una cetena, debido a la estructura resonante de este tipo de complejos (Figura 18). En un siguiente paso, el carbenoide de oro **EL** es atacado por el grupo fenilo de la inamida dando lugar a **EM**, el producto resultante de la cicloadición formal [4+2].

Figura 18



En un segundo trabajo Liu y col., describieron la cicloadición [4+2] intermolecular catalizada por Au(I) entre inamidas y oxetanos aril-sustituídos (Esquema 120).²⁰⁴ En el mismo trabajo, los autores demostraron que las azetidinas aril-sustituídas eran también aptas para la reacción de cicloadición [4+2] con inamidas, pero en este caso utilizando sales de plata.

Esquema 120

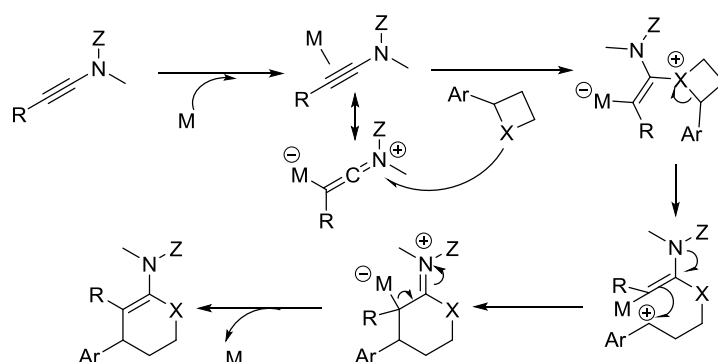


²⁰³ Dateer, R. B.; Shaibu, B. S.; Liu, R.-S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 113-117.

²⁰⁴ Pawar, A. K.; Vasu, D.; Liu, R.-S. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 2411-2416.

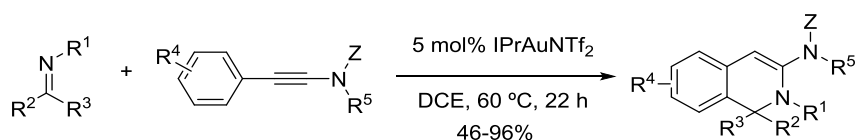
La relevancia de este trabajo de Liu y col. radica fundamentalmente en el empleo de azetidinas y oxetanos en la cicloadición, ya que estos sistemas presentan una reactividad más limitada ante este tipo de transformaciones que otros sistemas similares como podrían ser los epóxidos o aziridinas, los cuales han sido ampliamente empleados en cicloadiciones [3+2] y [4+3] mediadas por catálisis metálica.^{205,21j} El mecanismo propuesto por los autores, al igual que en su anterior trabajo, se basa en la formación de un complejo triple enlace-metal, que debido a su forma resonante tipo cetena, es atacado por el oxetano o la azetidina. La apertura del anillo, favorecida por la presencia del sustituyente arílico en el anillo de cuatro miembros, seguida del cierre de anillo, generaría un iminio como especie intermedia que por eliminación del metal daría lugar al producto de la cicloadición formal [4+2] (Figura 19).

Figura 19



Para cerrar en esta sección de antecedentes generales cabría mencionar brevemente un trabajo publicado por Kramer y col. muy relacionado con el previamente desarrollado por Liu.²⁰⁶ En este trabajo, los autores describen la cicloadición [4+2] intermolecular catalizada por Au(I) entre inamidas e iminas, para generar 1,2-dihidroisoquinolinas (Esquema 121). El mecanismo de reacción propuesto es de naturaleza similar al previamente sugerido por Liu y col.

Esquema 121



²⁰⁵ Para revisiones sobre la química de aziridinas y epóxidos, ver: (a) Yudin, A. K.; *Aziridines and Epoxides in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2006**. (b) Gothels, K. V.; Jørgensen, K. A. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 863-910.

^{21j} (j) Carruthers, W. *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*, Tetrahedron Organic Chemistry Series, Pergamon Press: Elmsford, NY, **1990**; Vol. 8.

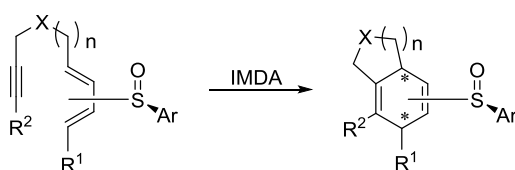
²⁰⁶ Xin, Z.; Kramer, S.; Overgaard, J.; Skydstrup, T. *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 7926-7930.

¹⁷ (b) Fernández de la Pradilla, R.; Baile, R.; Tortosa, M. *Chem. Commun.* **2003**, 2476-2477. (d) Fernández de la Pradilla, R.; Tortosa, M.; Castellanos, E.; Viso, A.; Baile, R. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 1517-1533.

IV.3 OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO.

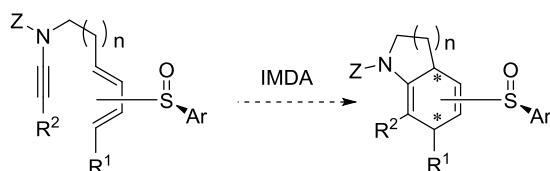
Tal y como se ha detallado en el capítulo 2 de esta tesis doctoral, nuestro grupo de investigación ha desarrollado un completo estudio de la reactividad Diels-Alder intramolecular de sulfinil dienos y alquinos no activados.^{17b,d} En este estudio fue demostrado que este tipo de sustratos ciclaban tanto en condiciones térmicas como catalizadas y en ocasiones incluso a temperatura ambiente para dar lugar a los ciclohexa-1,4-dienos, con buenos rendimientos y elevada selectividad (Figura 20). La generalidad del proceso fue demostrada para diferentes sustituyentes y grados de sustitución en el dieno y en dienófilo, para diferentes longitudes de la cadena alquílica conectora entre dieno y dienófilo, así como para diferentes sustituyentes en el sulfóxido y posición del mismo en el sistema diénico.

Figura 20



En este capítulo se persigue como primer objetivo extender esta metodología al uso de inamidas como dienófilos (Figura 21). Si se considera que acorde a nuestros estudios previos, la reacción entre sulfinil dienos y alquinos parecía tener lugar en condiciones de demanda electrónica inversa, el empleo de alquinos unidos directamente a un heteroátomo como nitrógeno debería aumentar la reactividad. Existiría por tanto la posibilidad de que la reacción transcurriese a temperatura ambiente, lo que convertiría nuestra metodología en el primer ejemplo de cicloadición [4+2] intramolecular de inamidas en condiciones térmicas suaves. Por otro lado el uso del grupo sulfinilo resultaba doblemente interesante ya que no sólo podría disminuir la energía del orbital LUMO del dieno sino también controlar la diastereoselectividad del proceso.

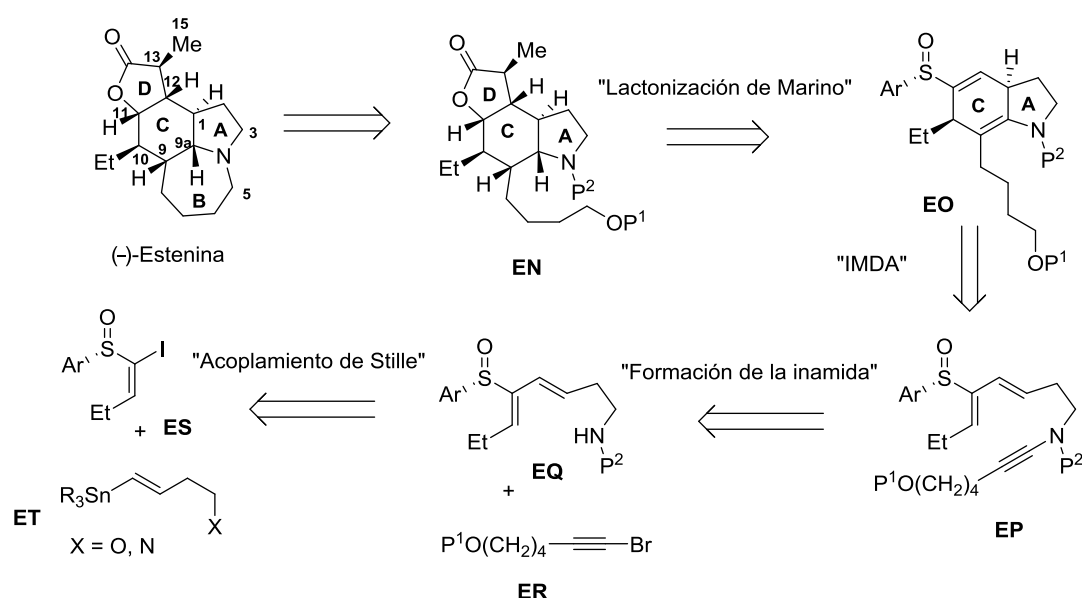
Figura 21



Como segundo objetivo del presente capítulo, se propone la aplicación de la metodología desarrollada en el primer objetivo para la síntesis del alcaloide (-)-Esterina y análogos. Tal y como se ha detallado en el capítulo 3, el empleo de reacciones de Diels-Alder intramoleculares, es una de las principales estrategias sintéticas seguidas por muchos autores para la construcción del núcleo básico estructural de dicho alcaloide.¹⁵¹ En este sentido, nuestra metodología podría ofrecer algunas ventajas frente a las aproximaciones descritas en la bibliografía. Por un lado, el empleo de 2-sulfinil dienos enantiopuros permitiría obtener el núcleo

estructural de la (-)-Esterina con la estereoquímica deseada en todos los centros quirales. Además, el etilo en posición C-10 se incorporaría de forma directa mediante la utilización del dieno apropiado, evitando la secuencia de iodolactonización/alilación de Keck tan ampliamente usada en otros trabajos.¹⁵² Por otro lado, la presencia en los cicloaductos de una unidad de vinil sulfóxido, permitiría la introducción del anillo de lactona D presente en el producto natural con total estereocontrol, mediante la reacción de lactonización enantioespecífica de vinil sulfóxidos con diclorocetena desarrollada por Marino y col.⁹⁴ El Esquema 122 recoge la propuesta retrosintética que se pretendía seguir en este trabajo para la construcción del esqueleto de la (-)-Esterina.

Esquema 122



Los pasos claves de nuestra propuesta retrosintética incluirían el cierre de anillo B a partir del intermedio **EN** previa activación del hidroxilo de la cadena lateral y desprotección del nitrógeno, seguido de metilación de la lactona en C-13 por la cara convexa de la molécula mediante la misma estrategia descrita por Chen y Hart.¹⁵² El intermedio **EN** provendría del ciclohexadieno **EO** por lactonización con diclorocetena dirigida por el sulfóxido. Dicha lactonización generaría una γ -arilitio- α,α' -diclorobutirolactona que tras una deshalogenación y desulfuración, daría lugar al anillo de lactona D presente en el producto natural. El intermedio **EO** provendría de la cicloadición Diels-Alder intramolecular de **EP**, paso clave de la secuencia sintética. El intermedio dienino **EP** sería sintetizado mediante *N*-alquilación con el

¹⁵¹ Para revisiones de la literatura, ver: (a) Alibés R.; Figueredo, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2421-2435. (b) Pilli, R. A.; Rosso, G. B.; Ferreira de Oliveira, M. *Nat. Prod. Rep.* **2012**, 24, 1908-1937.

¹⁵² (a) Chen, C.-Y.; Hart, D. J. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 6236-6240. (b) Chen, C.-Y.; Hart, D. J. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3840-3849.

⁹⁴ (a) Marino, J. P.; Neisser, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 7687-7689. (b) Marino, J. P.; Perez, A. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 7643-7644.

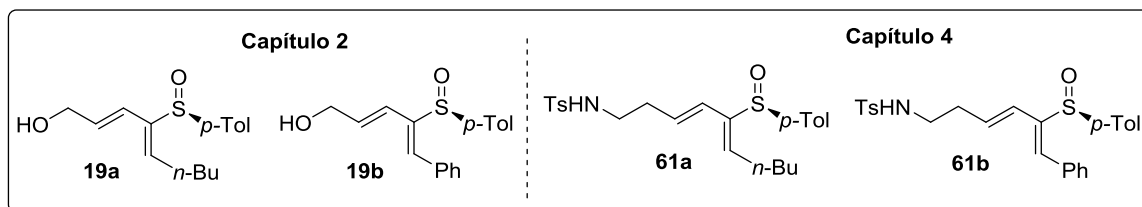
bromoalquino **ER** catalizada por cobre del sulfinil dieno **EQ**, previamente preparado por acoplamiento de Stille entre **ES** y **ET**.

A continuación se procede a detallar los resultados obtenidos en relación a la cicloadición [4+2] intramolecular de sulfinil dienos e inamidas y su empleo en la aproximación a la síntesis de la (-)-Estenina.

IV.4 SÍNTESIS DE SUSTRATOS DE PARTIDA.

Los dienos seleccionados para llevar a cabo el estudio preliminar de la cicloadición [4+2] intramolecular entre sulfinil dienos e inamidas, **61a** y **61b**, se muestran en la Figura 22. La selección de ambos dienos como candidatos para el estudio preliminar de la reactividad de estos sistemas, fue motivada en primer lugar por el fácil acceso a estos sustratos desde productos comerciales. Por otro lado, los análogos de ambas estructuras con un carbono menos entre el hidroxilo y el dieno, habían sido estudiados previamente en el capítulo 2 en la cicloadición [4+2] con alquinos no activados (dienos **19a** y **19b**, Figura 22). En este sentido, el empleo de los dienos homólogos nos permitiría determinar de una forma directa el efecto de la unión directa de un nitrógeno al triple enlace.

Figura 22



Cabría mencionar también que el sustrato **61a** (R = *n*-Bu), fue elegido también como el sulfinil dieno modelo sobre el que evaluar la idoneidad de la metodología propuesta para la síntesis de la (-)-Estenina de una forma sencilla. Aunque el producto natural presenta un etilo en C-10 en lugar de un *n*-Bu, la preparación del correspondiente sulfinil dieno es algo más complicada ya que requiere el uso de un alquino gas como material de partida y esto complicaba la operativa del proceso.²⁰⁷ Por ello se optó por emplear **61a** como sustrato modelo, de forma que si los resultados de la cicloadición [4+2] con inamidas resultaban satisfactorios, se reproduciría el modelo con el dieno apropiado para la síntesis de (-)-Estenina.

La síntesis de los sulfinil dienos de partida de este capítulo es similar a la empleada en el capítulo 2, es decir basada en el acoplamiento de Stille entre yodo vinil sulfóxidos y vinil estannanos.²⁰ Así, los yodo vinil sulfóxidos **5a** y **5b**, fueron sintetizados por formación de los

²⁰⁷ Miller, D.; Curwain, B. P.; Fake, C. S.; Gordon, J. L.; Mehta, M. D.; Poyster, R. H.; Watts, E. A. *J. Med. Chem.* **1971**, *14*, 737-742.

$$\text{R}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H} \xrightarrow{\text{a}} \text{R}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{S}(=\text{O})\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3 \xrightarrow{\text{b}} \text{Bu}_3\text{Sn}-\text{C}(\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3)(=\text{C}(\text{R}))=\text{C}(\text{S}(=\text{O})\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3) \xrightarrow{\text{c}} \text{I}-\text{C}(\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3)(=\text{C}(\text{R}))=\text{C}(\text{S}(=\text{O})\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3)$$

a, R = *n*-Bu
b, R = Ph

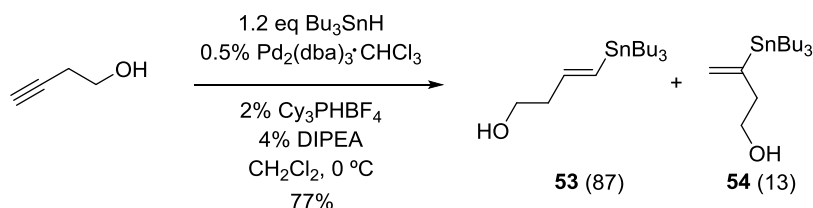
1a, 84%
1b, 71%

3a, 80%
3b, 84%

5a, 89%
5b, 87%

c) 1.2 equiv I_2 , CH_2Cl_2 , ta

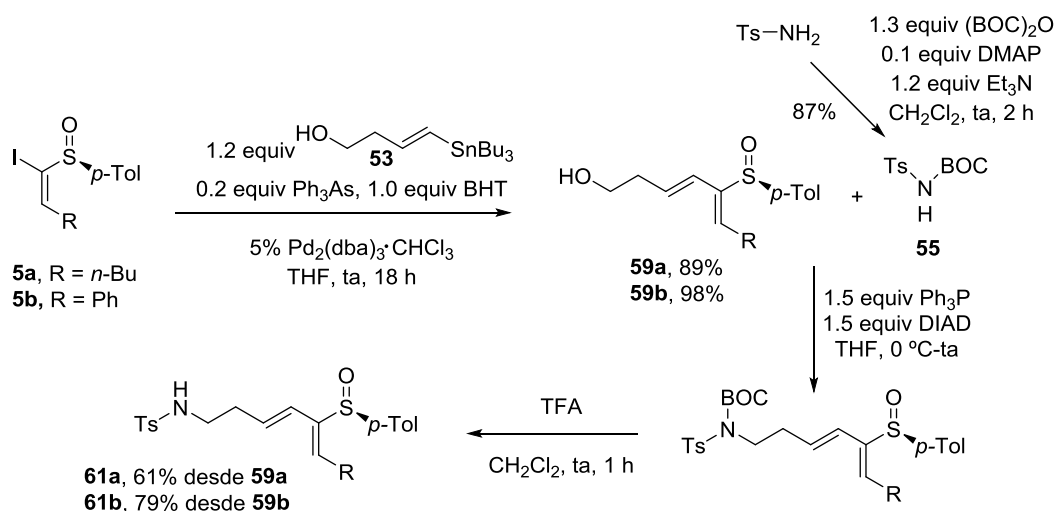
Esquema 124



Finalmente la síntesis de los sulfinil dienos de partida **61a** y **61b** se llevó a cabo en una secuencia en tres etapas desde los yodo vinil sulfóxidos **5a** y **5b** (Esquema 125). Una primera etapa consistía en el acoplamiento de Stille de los yodo vinil sulfóxidos **5a** y **5b** con el vinil estannano **53**, para dar lugar a los hidroxí 5-sulfinil dienos **59a** y **59b**, que fueron transformados en los *N*-tosilamino 5-sulfinil butadienos **61a** y **61b** con buenos rendimientos por reacción de Mitsunobu con **55** y posterior desprotección del BOC llevada a cabo en el mismo crudo de la reacción.

²⁰⁸ Darwish, A.; Lang, A.; Kim, T.; Chong, M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 861-864.

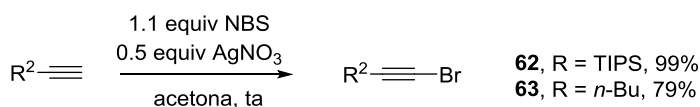
Esquema 125



IV.5 DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

El primer paso para llevar a cabo el estudio de reactividad Diels-Alder intramolecular de 2-sulfinil dienos con inamidas, es la formación de las inamidas a partir de los *N*-tosilamino 5-sulfinil butadienos de partida, **61a** y **61b**. De entre los métodos de síntesis de inamidas descritos en este capítulo elegimos como opción preferida en primera instancia, emplear la segunda generación del método de Hsung, basado en la alquínización directa de amidas con haloalquinos catalizada por $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, en presencia de 1,10-fenantrolina y K_3PO_4 .¹⁸³ Los bromoalquinos seleccionados para el estudio preliminar fueron **62** y **63**, ya que estos nos permitirían evaluar rápidamente el efecto de la sustitución de la inamida (terminal y alquil-sustituida) en la cicloadición de Diels-Alder intramolecular. La síntesis de los bromoalquinos se llevó a cabo mediante bromación de los correspondientes alquinos terminales con NBS catalizada por sales de Ag (Esquema 126).²⁰⁹

Esquema 126



Dado que tanto en lo referente a la formación de las inamidas, como en lo referente a la reacción de cicloadición [4+2] intramolecular se obtuvieron resultados notablemente diferentes en función de la sustitución terminal del sulfinil dieno, por simplificación se exponen los resultados para **61a** y **61b** en diferentes apartados. Al final de los distintos apartados se llevará a cabo un resumen a modo de comparación de los resultados obtenidos para ambos dienos. Finalmente, y tras el análisis y comparación de los resultados se dedicará un apartado a los intentos realizados en relación al uso de la metodología en la síntesis de la (-)-Esterina.

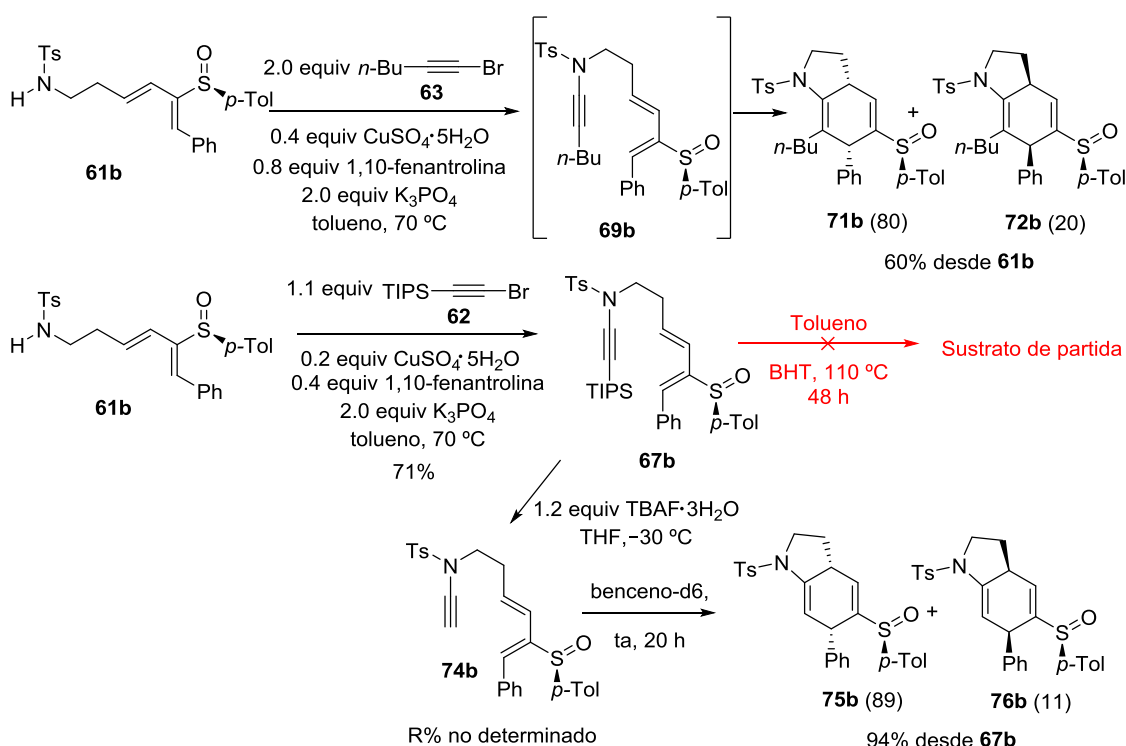
¹⁸³ Tracey, M. R.; Zhang, Y.; Frederick, M. O.; Mulder, J. A.; Hsung, R. P. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1151-1154.

²⁰⁹ Hofmeister, H.; Annen, K.; Laurent, H.; Wiechert, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1984**, 23, 727-729.

IV.5.1 Resultados obtenidos para el sulfinil dieno **61b** (R = Ph).

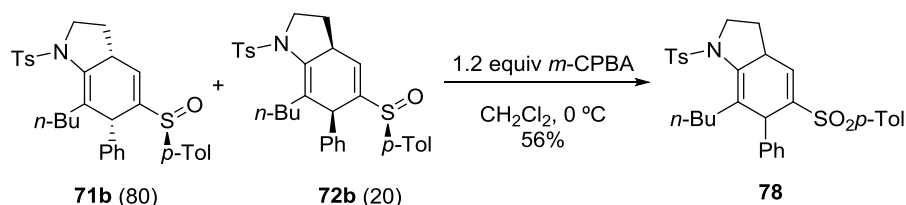
Sometiendo a **61b** a las condiciones descritas por Hsung, se obtuvieron las inamidas **67b** y **69b** deseadas con buenos rendimientos (Esquema 127). Cabría destacar que para el caso de la dienil inamida **69b** ($R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = n\text{-Bu}$), no fue posible aislar dicho intermedio, ya que en el mismo medio de reacción tenía lugar la cicloadición [4+2] para generar los cicloaductos diastereoméricos **71b** y **72b** en una relación 80:20 (Esquema 127). En contraposición, la reacción de cicloadición de **67b** donde el triple enlace se encuentra sustituido con un grupo sililo, no tuvo lugar en condiciones térmicas ni siquiera forzando las condiciones. Por su parte, la inamida terminal **74b** obtenida por desililación de **67b**, dio lugar a la reacción de cicloadición en condiciones térmicas suaves y con selectividad elevada (89:11).

Esquema 127



Con el objetivo de determinar de forma inequívoca que efectivamente, la mezcla de diastereómeros obtenida procedía de la aproximación del dienófilo por las dos caras diastereotópicas del dieno, se decidió llevar a cabo la oxidación de una mezcla de cicloaductos a la correspondiente sulfona. Efectivamente, la obtención de una única sulfona **78** como mezcla escalémica (Esquema 128) confirmaba dicha teoría.

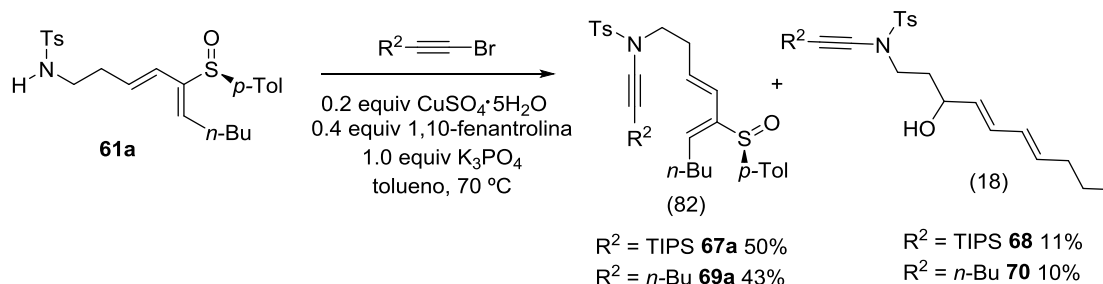
Esquema 128



IV.5.2 Resultados obtenidos para el sulfinil dieno **61a** (R = *n*-Bu).

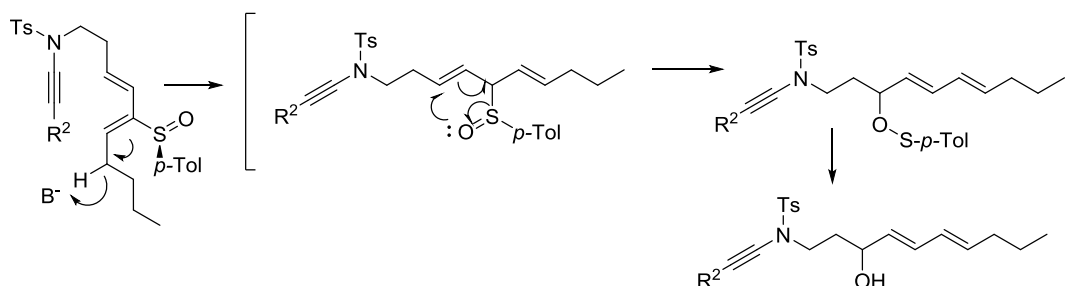
En cuanto a la formación de las inamidas en las condiciones descritas por Hsung a partir del sulfinil dieno **61a**, se encontraron problemas debido al empleo de condiciones básicas. Concretamente, para este sustrato donde la posición 1 del sulfinil dieno presentaba un sustituyente *n*-Bu, junto con los productos deseados (**67a** y **69a**) tenía lugar la formación de productos secundarios (**68** y **70**) en una proporción casi del 20% (Esquema 129).

Esquema 129



Se determinó por ^1H RMN y ^{13}C RMN que los subproductos obtenidos, **68** y **70**, eran los resultantes de la transposición [2,3]-sigmatrópica de los bis-alil-sulfóxidos generados por isomerización del intermedio obtenido por desprotonación alílica (Figura 23).²¹⁰ Esto era posible debido a la acidez de los protones del *n*-Bu directamente unidos al dienil sulfóxido, que en el medio básico requerido para la reacción de alquínización catalizada por $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, eran desprotonados, desencadenando el subsiguiente proceso de isomerización-transposición sigmatrópica, curiosamente con total regioselectividad.

Figura 23

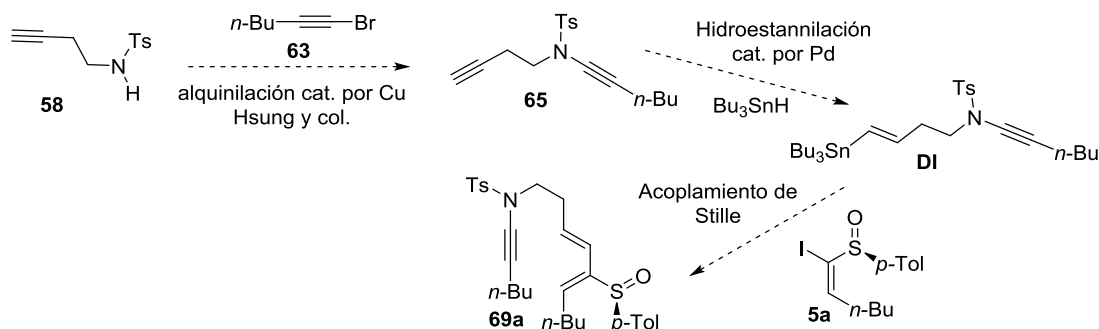


Es por este motivo que, para este tipo de sustratos donde $\text{R}^1 = n\text{-Bu}$, se decidió probar otras estrategias de síntesis de las inamidas a partir del *N*-tosilamino 5-sulfinil butadieno, **61a**. La primera estrategia que se decidió intentar consistía en cambiar el orden de la secuencia sintética tal y como se muestra en el Esquema 130. Es decir, formar inicialmente la inamida **65**

²¹⁰ Para revisiones de transposiciones [2,3]-sigmatrópicas de alil sulfóxidos, ver: (a) Evans, D. A.; Andrews, G. C. *Acc. Chem. Res.*, **1974**, 7, 147-155. (b) Bickart, P.; Carson, F. W.; Jacobus, J. L.; Miller, E. G.; Mislou, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, 90, 4869-4876. (c) Hoffmann, R. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1979**, 18, 563-572.

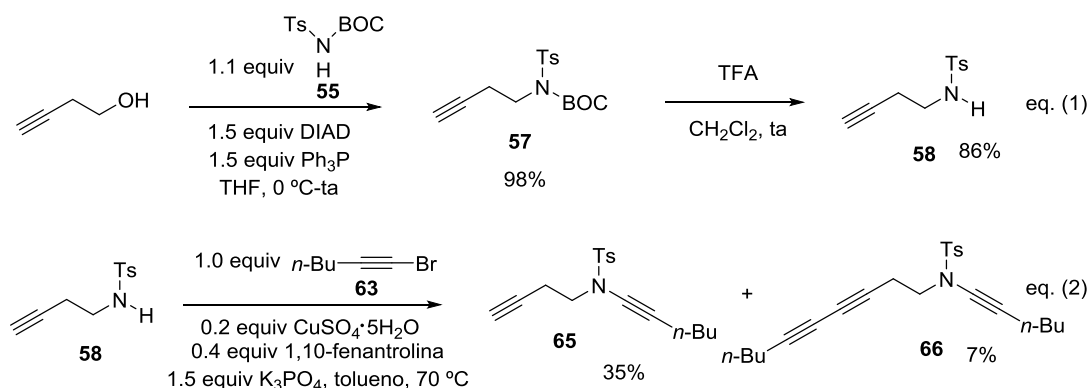
a partir de la alquínil sulfonamida **58**, llevar a cabo la formación del vinil estannano **DI** a partir desde **65** por hidroestannilación catalizada por paladio y finalmente formar **69a** por acoplamiento de Stille con **5a**.

Esquema 130



Para ello, a partir de but-3-in-1-ol se sintetizó el producto de partida **58** a través de la secuencia descrita en el Esquema 131, eq (1). El producto **58** sería después sometido a las condiciones de Hsung para la formación de la correspondiente inamida [Esquema 131, eq (2)]. La inamida se formaba con rendimiento moderado, obteniéndose también otro subproducto en un 7%, en este caso resultante de la reacción de acoplamiento alquino-alquino también catalizada por cobre.²¹¹

Esquema 131

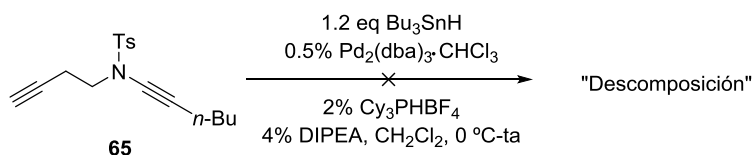


La estrategia propuesta no resultaba demasiado atractiva, debido a la baja conversión y la formación del subproducto **66**. No obstante, se decidió llevar a cabo un ensayo de la hidroestannilación catalizada por paladio de **65** (Esquema 132), que conllevó la descomposición del sustrato de partida.

²¹¹ Para una revisión sobre reacciones de acoplamiento catalizadas por cobre, ver: Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2337-2364.

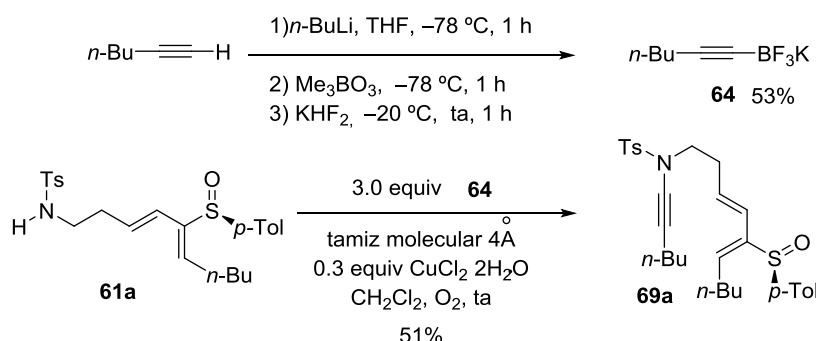
¹⁹¹ Jouvin, K.; Couty, F.; Evano, G. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3272-3275.

Esquema 132



Es por ello, que se decide abandonar esta ruta alternativa y se opta por la formación de las inamidas derivadas de **61a** en condiciones de alquilación de amidas en ausencia de base. Se optó por el empleo de la metodología descrita por Evano y col.,¹⁹¹ que permitía la síntesis de inamidas en ausencia de base y a temperatura ambiente mediante el empleo de alquilnitrurotrifluoroboratos de potasio como agentes alquilantes. Siguiendo el procedimiento mostrado en el Esquema 133, previa síntesis del trifluoro(hex-1-ynil)borato de potasio a través del método también descrito por Evano y col., llevamos a cabo la síntesis de la inamida **69a** sin la obtención de subproductos.

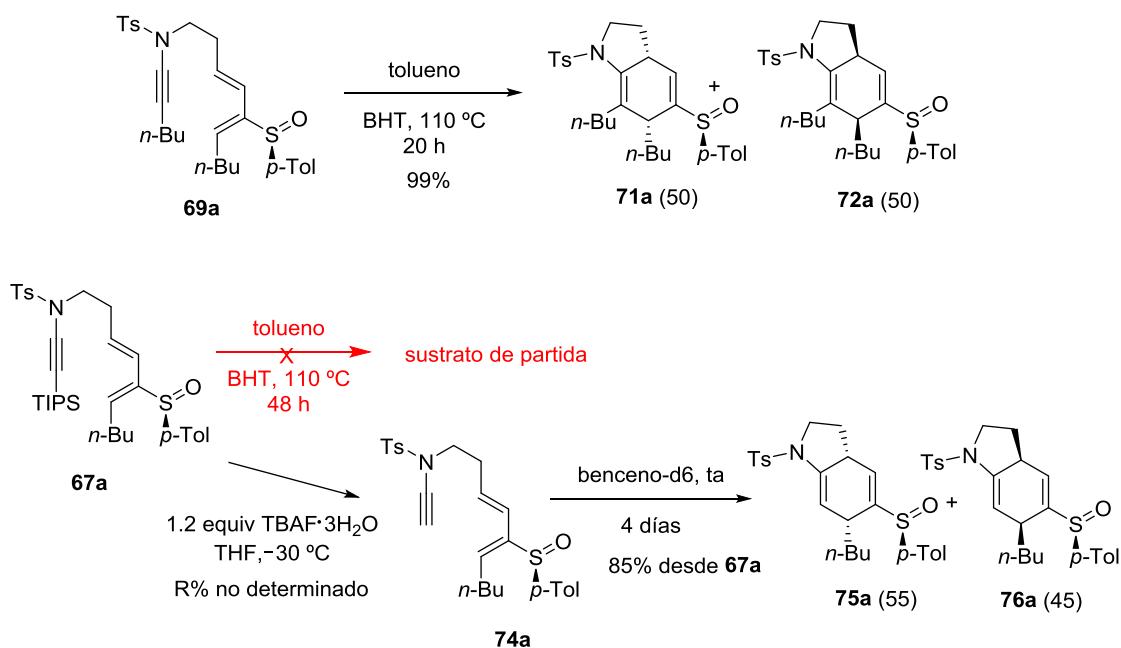
Esquema 133



Una vez sintetizadas las inamidas proseguimos con el estudio de la reacción de cicloadición [4+2] de estos productos. A diferencia del compuesto **69b**, donde la sustitución del dieno era un Ph (ver Esquema 127) y la reacción transcurría en condiciones térmicas suaves, para la inamida **69a** fue necesario calentar a reflujo en tolueno durante 20 horas para observar la formación de cicloaductos (Esquema 134). Desafortunadamente, la diastereoselectividad de la cicloadición en este caso resultó ser nula, obteniéndose una mezcla 50:50 de los cicloaductos diastereoisoméricos **71a** y **72a**. Por otro lado, al igual que lo observado para el caso donde la sustitución del dieno era un Ph, para el sustrato **67a** con un grupo sililo como sustituyente en la inamida, la reacción de cicloadición no transcurría ni forzando las condiciones. La inamida terminal **74a** dio lugar a la reacción de cicloadición [4+2] intramolecular en condiciones térmicas suaves, pero requiriendo un largo tiempo de reacción de 4 días y con selectividad prácticamente nula (55:45).

¹⁹¹ Jouvín, K.; Couty, F.; Evano, G. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3272-3275.

Esquema 134



IV.5.3 Resumen y comparación de los resultados obtenidos para 61a y 61b.

A modo de resumen, los resultados obtenidos en el estudio preliminar de la reactividad de Diels-Alder intramolecular de 2-sulfinil dienos e inamidas, se detallan en la siguiente Tabla 2.

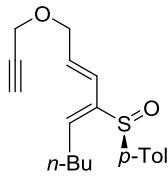
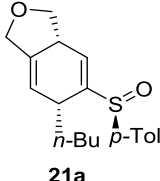
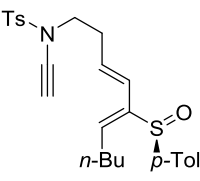
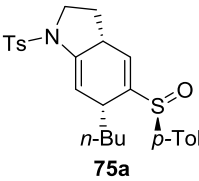
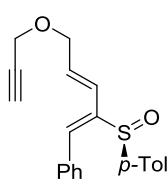
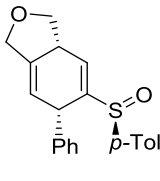
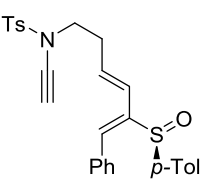
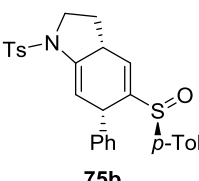
Tabla 2. Resultados de la reactividad Diels-Alder intramolecular de 2-sulfinil dienos e inamidas

Sustrato de partida	Producto	Sustrato de partida	Producto
<p>69b</p>	<p>71b</p> <p>60% (80:20)</p>	<p>69a</p>	<p>71a</p> <p>99% (50:50)</p>
Cicla en el mismo crudo de la reacción de formación de la inamida		tolueno, 110 °C, 20 h	
<p>67b</p>	-----	<p>67a</p>	-----
tolueno, 110 °C, 48 h		tolueno, 110 °C, 48 h	
<p>74b</p>	<p>75b</p> <p>94% (89:11)</p>	<p>74a</p>	<p>75a</p> <p>85% (55:45)</p>
benceno-d ₆ , ta, 20 h		benceno-d ₆ , ta, 4 días	

Como conclusiones del estudio de reactividad, cabría destacar que tanto la sustitución del dieno como la sustitución de la inamida tienen un claro efecto sobre la reactividad y la selectividad del proceso. A modo de comparación, aquellos sistemas sustituidos con un grupo arílico (Ph) en la posición terminal del dieno, requieren condiciones de reacción más suaves, y dan lugar a los cicloaductos con una selectividad marcadamente superior. En contraposición, los sistemas con un grupo alquílico (*n*-Bu) en la posición terminal del dieno, requieren condiciones más enérgicas y mayores tiempos de reacción, y generan los cicloaductos con baja e incluso nula diastereoselectividad. Con respecto al efecto de la sustitución en la inamida, se observa que las inamidas terminales son claramente más reactivas que las sustituidas y al mismo tiempo permiten la formación de los cicloaductos con una diastereoselectividad ligeramente superior.

La Tabla 3 compara estos resultados con los obtenidos para los sistemas análogos donde el dienófilo es un alquino no activado. Sólo se comparan los resultados obtenidos para los alquinos/inamidas terminales, ya que en el estudio de reactividad de 2-sulfinil dienos y alquinos no activados (capítulo 2) no se estudió ningún caso donde la sustitución de alquino fuese concretamente *n*-Bu o TIPS.

Tabla 3. Comparación entre alquinos e inamidas como dienófilos

Alquinos como dienófilos		Inamidas como dienófilos	
Dienino	Producto/condiciones	Dienino	Producto/condiciones
 <p>20a</p>	 <p>21a ta, 10 días (67:33)</p>	 <p>74a</p>	 <p>75a ta, 4 días (55:45)</p>
 <p>20b</p>	 <p>21b ta, 1 día (92:8)</p>	 <p>74b</p>	 <p>75b ta, 20 h (89:11)</p>

Tal y como puede verse en la Tabla 3, para los sistemas con un grupo alquílico (*n*-Bu) en la posición terminal del dieno se observa un notable aumento de la reactividad cuando se emplean inamidas como dienófilos, ya que para condiciones similares la cicloadición parece completarse en tiempos significativamente menores, lo que apoya que la cicloadición Diels-Alder tiene lugar en condiciones de demanda electrónica inversa, ya que la activación del dienófilo mediante la unión directa con un heteroátomo rico en electrones como es un nitrógeno, produce un aumento de la reactividad. Sin embargo, el empleo de *N*-tosil inamidas como dienófilos produce una disminución de la selectividad. Esto es así hasta el punto de que para sistemas como **74a** donde el dieno está sustituido terminalmente con un grupo *n*-Bu, la

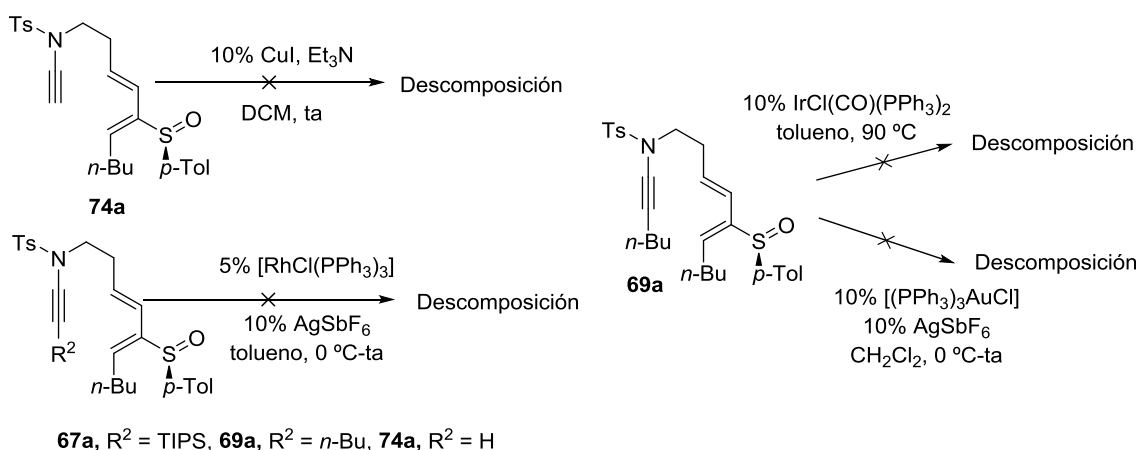
reacción transcurre con selectividad nula, mientras que para el sistema análogo con alquinos no activados, **20a**, el proceso se da con selectividad moderada (67:33).

La ausencia de selectividad facial para dieninos con sustituyentes alquílicos (dr = 50:50), nos llevó a desestimar esta aproximación para sintetizar el esqueleto de la (-)-Estenina. A continuación se procede a detallar los intentos llevados a cabo para intentar mejorar la selectividad y otras rutas alternativas que se probaron para poder emplear la metodología para la síntesis de dicho alcaloide.

IV.5.4 Experimentos llevados a cabo en relación a la optimización de la metodología para su uso en la síntesis de la (-)-Estenina.

Se llevaron a cabo una serie de intentos de cicloadición [4+2] catalizada por metales en **69a**, con objeto de tratar de aumentar la diastereoselectividad del proceso (Esquema 135). En este sentido se probaron diferentes condiciones previamente publicadas para la cicloadición [4+2] de inamidas (catálisis por Rh,¹⁹⁵ Au²⁰⁴), y algunas otras descritas para cicloadiciones Diels-Alder intramoleculares que no implican estrictamente el uso de inamidas (catálisis por Cu⁵³ o Ir⁵⁶). Para todos los catalizadores empleados se observó la descomposición de los sustratos de partida.

Esquema 135



En un último intento, pensamos en cambiar la estrategia y en lugar de emplear la cicloadición [4+2] intramolecular, tratar de llevar a cabo la síntesis mediante una Diels-Alder intermolecular. En este caso, la ruta retrosintética variaría ligeramente de la propuesta inicial a la mostrada en el Esquema 136.

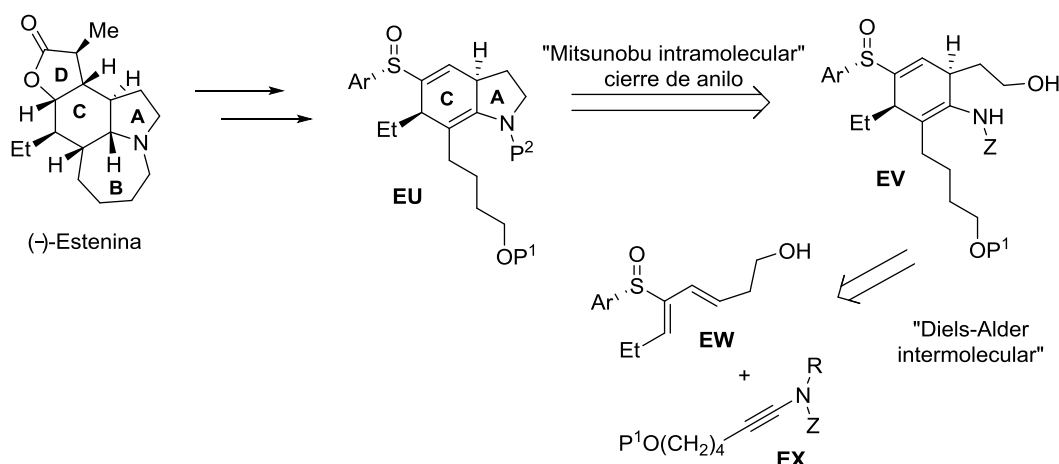
¹⁹⁵ Zhang, X.; Zhang, Y.; Huang, J.; Hsung, R. P.; Kurtz, K. C. M.; Oppenheimer, J.; Petersen, M. E.; Sagamanova, I. K.; Shen, L.; Tracey, M. R. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 4170-4177.

²⁰⁴ Pawar, A. K.; Vasu, D.; Liu, R.-S. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 2411-2416.

⁵³ Fürstner, A.; Stimson, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 8845-8849.

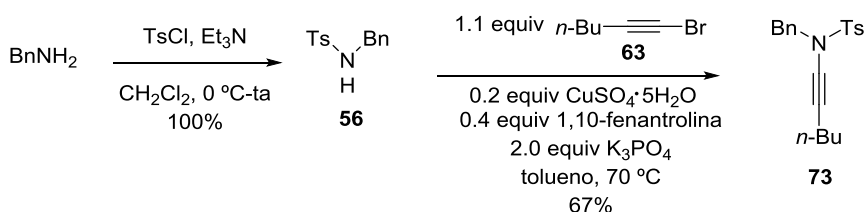
⁵⁶ Shibata, T.; Takasaku, K.; Takesue, Y.; Hirata, N.; Takagi, K. *Synlett* **2002**, 1681-1682.

Esquema 136



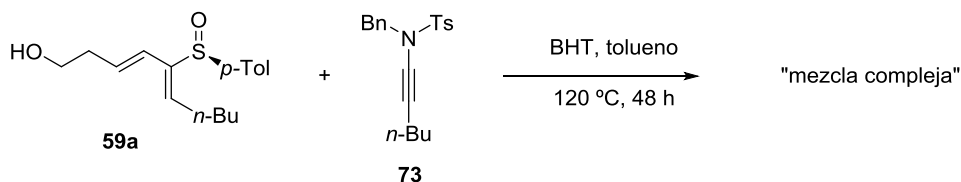
Básicamente, la diferencia en la ruta de síntesis si se empleaba la versión intermolecular de la Diels-Alder entre 2-sulfinil dienos e inamidas, era que en este caso la cicloadición daría lugar a un solo anillo de ciclohexano (anillo C en el producto natural) y el cierre del anillo A requeriría de una reacción de Mitsunobu intramolecular en el intermedio **EV**. Para evaluar si esta ruta alternativa permitiría llevar a cabo la reacción de cicloadición de una forma diastereoselectiva, se sintetizó la inamida **73** a partir de bencilamina en un proceso en dos etapas (Esquema 137).

Esquema 137



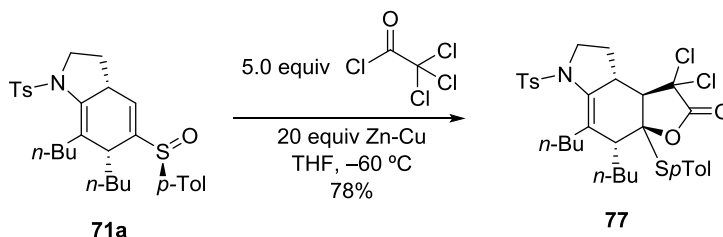
La inamida **73**, fue posteriormente empleada como dienófilo en la reacción de Diels-Alder intermolecular con el hidroxí 5-sulfinil butadieno **59a** (Esquema 138). Nuevamente, se eligió este sulfinil dieno como modelo por su similitud estructural con respecto al realmente necesitado en la síntesis de la (-)-Esterina, intermedio **EW** (Esquema 136). Desafortunadamente, la cicloadición de Diels-Alder intermolecular entre **73** y **59a** daba lugar a una mezcla compleja de productos inseparables, que no pudieron ser aislados ni caracterizados. Es por ello, que definitivamente se decidió abandonar el empleo de la cicloadición [4+2] entre 2-sulfinil dienos e inamidas como metodología para la síntesis enantioselectiva de la (-)-Esterina.

Esquema 138



A pesar de tan desafortunados resultados, se decidió al menos comprobar si efectivamente los cicloaductos generados en el proceso, que conservaban la unidad de vinil sulfóxido, resultaban aptos para llevar a cabo la lactonización con diclorocetena dirigida por el sulfóxido (Esquema 139). Para ello se eligió el cicloaducto **71a**, que pudo ser aislado de forma enantiopura de su diastereómero **72a** y se pudo comprobar que efectivamente, la lactonización en las condiciones descritas por Marino y col. daba lugar de forma totalmente diastereoselectiva a una única lactona **77** y con buen rendimiento. La obtención de **77** valida en cierto modo el esquema retrosintético propuesto (ver Esquema 122) y confirma que a pesar de la nula diastereoselectividad encontrada en la cicloadición, la metodología permite llegar a estructuras muy cercanas al producto natural (-)-Estenina.

Esquema 139



IV.6 CONCLUSIONES.

Eran fundamentalmente dos los objetivos que se perseguían en el presente capítulo. El primero consistía en extender la metodología previamente desarrollada por nuestro grupo de la cicloadición de Diels-Alder de 2-sulfinil dienos y al empleo de inamidas como dienófilos. En segundo lugar, se pretendía la aplicación de esta metodología a la síntesis de la (-)-Estenina.

Con respecto al primer objetivo, se ha llevado a cabo un estudio preliminar de la reactividad de 2-sulfinil dienos con inamidas empleando diferentes sustratos en los que se ha variado la sustitución en el dieno y en la inamida que actúa como dienófilo. El estudio se ha llevado a cabo para un número limitado de ejemplos, pero suficiente para poder determinar la viabilidad o no del método propuesto como apto para la síntesis de la (-)-Estenina, nuestro objetivo principal en este trabajo.

Los ejemplos estudiados han permitido determinar que tal y como se predecía, los sistemas eran capaces de dar lugar a la cicloadición [4+2] intramolecular. De hecho, se ha

podido establecer que, la reactividad de estos sistemas se ve incrementada con respecto a los análogos con alquinos como dienófilos.

Igualmente, el estudio nos ha permitido determinar que tanto la naturaleza del sustituyente del 2-sulfinil dieno como de la inamida, parecen tener un efecto importante en la reactividad del sistema y la selectividad de la reacción de cicloadición. Para los casos estudiados, los sustituyentes arílicos en la posición terminal del dieno parecen favorecer una mayor reactividad (menores temperaturas y tiempos de reacción), mientras que los sustituyentes alquílicos parecen desfavorecer la reacción ya que es necesario emplear elevadas temperaturas y largos tiempos. El sustituyente del dieno parece de igual modo tener un importante efecto sobre la selectividad. Nuevamente, los sistemas con sustitución arílica dieron lugar a los cicloaductos con elevada selectividad, mientras que en los análogos con sustitución alquílica se perdía casi por completo la selectividad del proceso.

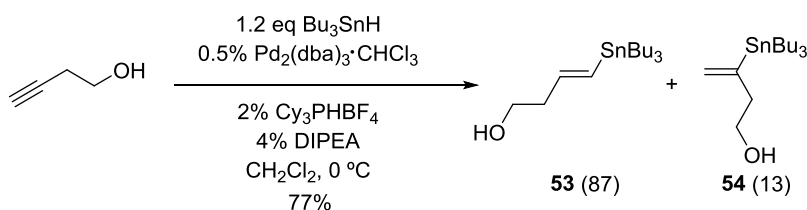
Por su parte, la sustitución en la inamida resulta ser también un factor determinante en la reactividad de los sistemas y la selectividad de la cicloadición. En términos generales, parece que las inamidas terminales resultan considerablemente más reactivas y dan lugar a selectividades ligeramente mayores en la cicloadición.

Como conclusión más importante del estudio de reactividad Diels-Alder intramolecular de 2-sulfinil dienos e inamidas, podríamos decir que el estudio ha permitido demostrar la viabilidad de la reacción de una forma preliminar. En este sentido y con respecto a los ejemplos descritos en la literatura, cabría destacar que la metodología desarrollada permite llevar a cabo la reacción de cicloadición en condiciones térmicas suaves, al menos para aquellos sustratos donde la sustitución del 2-sulfinil dieno es un grupo arilo. Precisamente, para este tipo de sistemas el empleo de sulfóxidos quirales en el dieno permite también llevar a cabo la reacción de forma altamente estereoselectiva.

Con respecto al segundo objetivo, el empleo de la metodología en la síntesis enantioselectiva de la (-)-Esterina, desafortunadamente debido a la nula selectividad obtenida para sustratos donde tanto el sustituyente de la inamida como del dieno eran alquílicos, nos vimos forzados a abandonar esta ruta. Como alternativas posibles de cara a aumentar la selectividad del proceso, se ha probado el empleo de diferentes catalizadores metálicos (Rh, Ir, Au, Cu) con igualmente desafortunados resultados. Finalmente, como última posibilidad, se decidió probar si la cicloadición intermolecular para este tipo de sustratos tenía lugar con mejor selectividad, pero igualmente esta ruta alternativa resultó inservible. Dado que ningún intento parecía llevar a una solución al problema de la nula selectividad, se decidió definitivamente abandonar esta ruta para la síntesis de la (-)-Esterina o de otros alcaloides de la familia Estemona y se planteó una nueva ruta sintética completamente diferente que será detallada en el siguiente capítulo. Sin embargo, hay que señalar que la lactonización del alquenal sulfóxido de un cicloaducto modelo, valida en alguna medida la aproximación, salvo la nula selectividad del proceso del Diels-Alder intramolecular.

IV.7 PARTE EXPERIMENTAL.

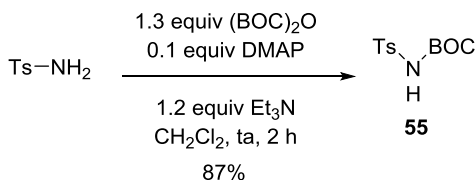
IV.7.1 Síntesis de (E)-4-(Tributilestanil)but-3-en-1-ol, **59**.²⁰⁸



A una disolución de but-3-in-1-ol (1.52 mL, 20 mmol, 1.0 equiv) en CH₂Cl₂ (8 mL/mmol), se añadió Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (103 mg, 0.1 mmol, 0.005 equiv), Cy₃PHBF₄ (147 mg, 0.4 mmol, 0.02 equiv) y DIPEA (0.14 mL, 0.8 mmol, 0.04 equiv). La mezcla resultante se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente y se llevó después a 0 °C. A esta temperatura se añadió gota a gota una disolución de Bu₃SnH (6.45 mL, 24 mmol, 1.2 equiv) en CH₂Cl₂ (1.4 mL/mmol). La reacción se agitó a 0 °C hasta observar la desaparición del sustrato de partida (CCF, 5 h). El disolvente se eliminó a presión reducida generando un crudo que fue purificado mediante cromatografía en columna (5-20% EtOAc-hexano) para dar **53** (2.92 g, 7.79 mmol, 39%) como un aceite amarillo y una mezcla (74:26) de **53** y **54** (2.89 g, 7.70 mmol, 38%). Los datos espectroscópicos de **53** coinciden con los publicados en la bibliografía.

Datos de 53: *R*_f = 0.42 (20% EtOAc-hexano); ¹H RMN (300 MHz) δ 0.74-0.96 (m, 4 H), 0.86 (t, 9 H, *J* = 7.3 Hz), 1.22-1.34 (m, 6 H), 1.36-1.62 (m, 8 H), 2.37-2.43 (m, 2 H, H-2), 3.66 (q ap, 2 H, *J* = 5.8 Hz, H-1), 5.90 (dt, 1 H, *J* = 19.0, 5.8 Hz, H-3), 6.04 (d, 1 H, *J* = 19.0 Hz, H-4).

IV.7.2 Síntesis de *N*-Boc-*p*-toluensulfonamida, **55**.²¹²



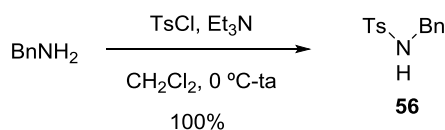
A una disolución de *p*-toluensulfonamida (1.71 g, 10 mmol, 1.0 equiv) en CH₂Cl₂ (1.2 mL/mmol), se añadieron sucesivamente Et₃N (1.56 mL, 12 mmol, 1.2 equiv) y DMAP (122 mg, 1.0 mmol, 0.1 equiv). A esta mezcla se añadió gota a gota una disolución de (BOC)₂O (2.84 g, 13 mmol, 1.3 equiv) en CH₂Cl₂ (1.7 mL/mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta la desaparición del sustrato de partida (CCF). El disolvente se eliminó a presión reducida para generar un crudo que se purificó mediante cromatografía en columna (20-100% EtOAc-hexano) para dar **55** (2.37 g, 8.74 mmol, 87%) como un aceite incoloro. Los datos espectroscópicos de **55** coinciden con los publicados en la bibliografía.

²⁰⁸ Darwish, A.; Lang, A.; Kim, T.; Chong, M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 861-864.

²¹² Neustadt, B. R. *Tetrahedron* **1994**, *35*, 379-380.

Datos de 55:²¹³ $R_f = 0.35$ (30% EtOAc-hexano); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 1.35 (s, 9 H), 2.42 (s, 3 H), 7.30 (d, 2 H, $J = 7.8$ Hz), 7.61 (s ancho, 1 H, NH), 7.87 (d, 2 H, $J = 7.8$ Hz).

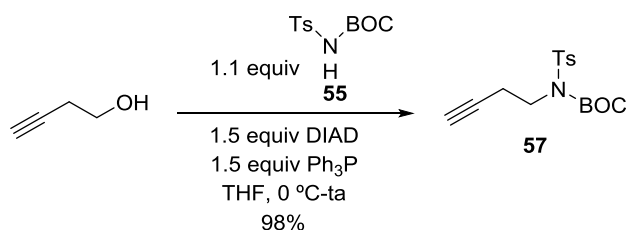
IV.7.3 Síntesis de *N*-Bencil-*p*-toluensulfonamida, **56**.²¹⁴



A una disolución de bencilamina (1.09 mL, 10 mmol, 1.0 equiv) en CH_2Cl_2 (1.5 mL/mmol), se añadió Et_3N (2.12 mL, 15 mmol, 1.5 equiv). Se llevó la disolución a 0 °C y se añadió en porciones TsCl (2.090 mg, 11 mmol, 1.1 equiv). La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta observar la desaparición del sustrato de partida (CCF, 20 horas). Se hidrolizó entonces con agua destilada, se extrajo con CH_2Cl_2 (3 veces), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se recristalizó de Et_2O dando lugar a **56** (2.641 g, 10 mmol, 100%) como un sólido blanco. Los datos espectroscópicos de **56** coinciden con los publicados en la bibliografía.

Datos de 56: $R_f = 0.33$ (30% EtOAc-hexano); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 2.42 (s, 3 H, Me-Ts), 4.09 (d, $J = 5.8$ Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{-Bn}$), 4.64 (br s, 1 H, NH), 7.16-7.19 (m, 2 H), 7.23-7.26 (m, 3 H), 7.29 (d, $J = 7.8$ Hz, 2 H), 7.74 (d, $J = 7.8$ Hz, 2 H).

IV.7.4 Síntesis de *N*-Boc-*N*-(but-3-inil)-*p*-toluensulfonamida, **57**.²¹⁵



A una disolución de but-3-in-1-ol (0.19 mL, 2.6 mmol, 1.0 equiv) en THF (10 mL/mmol) se añadieron sucesivamente Ph_3P (1.023 g, 3.9 mmol, 1.5 equiv) y **55** (786 mg, 2.9 mmol, 1.1 equiv). La disolución resultante se llevó a 0 °C y se añadió DIAD (0.77 mL, 3.9 mmol, 1.5 equiv) gota a gota. Se dejó subir gradualmente la temperatura hasta temperatura ambiente y se agitó hasta la desaparición del sustrato de partida (CCF, 18 h). Se eliminó el disolvente a presión reducida y el crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (5-10% EtOAc-hexano) para dar lugar a **57** (667 mg, 2.55 mmol, 98%) como un aceite incoloro. Los datos espectroscópicos de **57** coinciden con los publicados en la literatura.

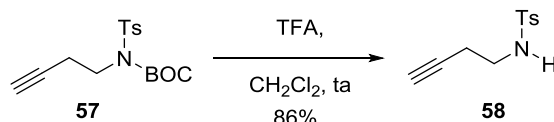
²¹³ Varala, R.; Nuvula, S.; Srinivas, R.; Adapa, R. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8283-8286.

²¹⁴ Huang, W.; Shen, Q.; Wang, J.; Zhou, X. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1586-1589.

²¹⁵ Trost, B. M.; Surivet, J. P.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2897-2898.

Datos de 57: $R_f = 0.53$ (30% EtOAc-hexano); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 1.32 (s, 9 H), 1.99 (t, 1 H, $J = 2.4$ Hz, alquino), 2.42 (s, 3 H, Me-Ts), 2.63 (td, 2 H, $J = 7.3, 2.4$ Hz), 3.98 (t, 2 H, $J = 7.3$ Hz), 7.27 (d, 2 H, $J = 7.8$ Hz), 7.77 (d, 2 H, $J = 7.8$ Hz); $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ 19.6, 21.2, 27.4, 44.9, 70.3, 80.1, 84.1, 127.5, 129.0, 136.8, 144.0, 150.3; **IR** (película): 3289, 2933, 2122, 1731, 1598, 1495, 1477, 1442, 1356, 1292, 1258, 1187, 1157, 1091, 970, 813, 720, 675, 581, 546, 464 cm^{-1} ; **HRMS** (ES) calcd para $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NNaO}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 346.1083; **encontrado**: 346.1094.

IV.7.5 Síntesis de *N*-(But-3-inil)-*p*-toluensulfonamida, 58.



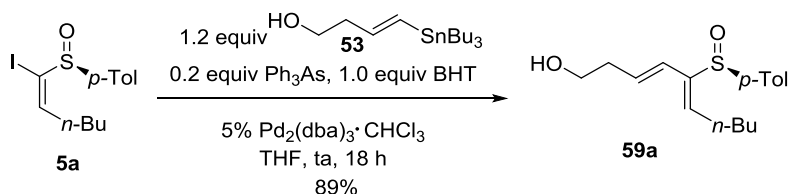
A una disolución de **57** (670 mg, 2.07 mmol, 1.0 equiv) en CH_2Cl_2 (10 mL/mmol) a temperatura ambiente se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (2 mL/mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta la desaparición del sustrato de partida (CCF, 1 h). Una vez completada la reacción se basificó con una disolución saturada de NaHCO_3 , se extrajo con CH_2Cl_2 , se secó con MgSO_4 , se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (20-70% EtOAc-hexano) dando lugar a **58** (397 mg, 1.78 mmol, 86%) como un sólido blanco que se recristalizó a partir de una mezcla EtOAc-hexano.

Datos de 58: $R_f = 0.11$ (30% EtOAc-hexano); $\text{pf} = 71\text{-}73\text{ }^\circ\text{C}$; $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 1.98 (t, 1 H, $J = 2.4$ Hz, alquino), 2.32 (td, 2 H, $J = 6.8, 2.4$ Hz, H-2), 2.41 (s, 3 H, Me-Ts), 3.09 (q, 2 H, $J = 6.8$ Hz, H-1), 4.79 (s ancho, NH), 7.29 (d, 2 H, $J = 7.8$ Hz), 7.73 (d, 2 H, $J = 7.8$ Hz); $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ 19.6, 21.3, 41.5, 70.6, 80.3, 126.8, 129.6, 136.7, 143.4; **IR** (película): 3430, 3304, 2121, 1634, 1599, 1495, 1416, 1326, 1266, 1093, 1018, 815, 737, 661 cm^{-1} ; **HRMS** (ES) calcd para $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 224.0745; **encontrado**: 224.0746.

IV.7.6 Síntesis de hidroxi 5-sulfinil butadienos.

El procedimiento general para la síntesis los hidroxi 5-sulfinil butadienos es el mismo que el descrito previamente en el capítulo 2 para la síntesis de hidroxi 4-sulfinil butadienos, solo que en este caso empleando el estannano **53** con un átomo de carbono más en la cadena.

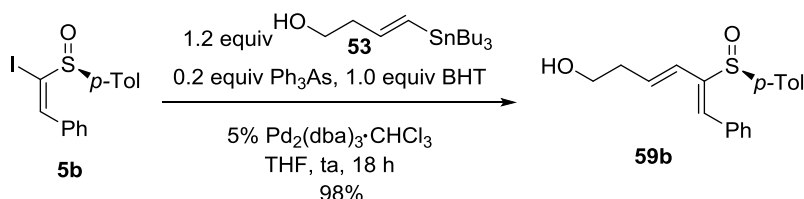
IV.7.6.1 Síntesis de (-)-(S)-5-(*p*-Tolilsulfinil)deca-3-(*E*)-5-(*Z*)-dien-1-ol, **59a**.



A partir de **5a** (3.01 g, 8.66 mmol, 1.0 equiv), el estannano **53** (3.90 g, 10.39 mmol, 1.2 equiv), BHT (1.91 g, 8.66 mmol, 1.0 equiv), Ph_3As (520 mg, 1.73 mmol, 0.2 equiv) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\cdot\text{CHCl}_3$ (448 mg, 0.43 mmol, 0.05 equiv) siguiendo el procedimiento general (18 h), se obtuvo **59a**. La purificación cromatográfica (30-80% EtOAc-hexano) condujo a **59a** (2.26 g, 7.73 mmol, 89%) como un aceite marrón.

Datos de 59a: $R_f = 0.27$ (80% EtOAc-hexano); $[\alpha]_D^{20} = -155.0$ ($c = 0.66$); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 0.93 (t, 3 H, $J = 7.3$ Hz, Me-*n*-Bu), 1.36-1.56 (m, 4 H, *n*-Bu), 1.78 (s ancho, 1 H, OH), 2.22 (q ap, 2 H, $J = 5.8$ Hz, H-2), 2.37 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 2.50 (sext ap, 1 H, $J = 6.8$ Hz, H-7), 2.68 (sext ap, 1 H, $J = 6.8$ Hz, H-7), 3.51 (t, 2 H, $J = 6.4$ Hz, H-1), 5.84-5.97 (m, 2 H, H-3, H-4), 6.17 (t, 1 H, $J = 7.3$ Hz, H-6), 7.26 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz), 7.39 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz); $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ 13.6, 21.1, 22.1, 28.3, 31.3, 36.3, 61.1, 122.8, 123.9, 129.5, 132.3, 137.7, 139.3, 140.4, 142.3; IR (película): 3411, 2956, 2928, 2871, 1636, 1591, 1492, 1455, 1301, 1180, 1081, 1045, 963, 808 cm^{-1} ; HRMS (ES) calcd para $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{NaO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 315.1395; encontrado: 315.1389.

IV.7.6.2 Síntesis de (-)-(S)-6-Fenil-5-(*p*-tolilsulfinil)hexa-3-(*E*)-5-(*Z*)-dien-1-ol, **59b**.



A partir de **5b** (541 mg, 1.47 mmol, 1.0 equiv), el estannano **53** (667 mg, 1.76 mmol, 1.2 equiv), BHT (324 mg, 1.47 mmol, 1.0 equiv), Ph_3As (88 mg, 0.29 mmol, 0.2 equiv) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\cdot\text{CHCl}_3$ (76 mg, 0.073 mmol, 0.05 equiv) siguiendo el procedimiento general (18 h), se obtuvo **59b**. La purificación cromatográfica (30-90% EtOAc-hexano) condujo a **59b** (452 mg, 1.44 mmol, 98%) como un sólido marrón que fue recristalizado de EtOAc-hexano generando cristales blancos.

Datos de 59b: $R_f = 0.28$ (80% EtOAc-hexano); $\text{pf} = 94-96$ °C; $[\alpha]_D^{20} = -344.3$ ($c = 0.39$); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 2.33 (q ap, 2 H, $J = 5.8$ Hz, H-2), 2.40 (s, 3 H, Me-*p*Tol), 3.59 (t, 2 H, $J = 5.8$ Hz, H-1), 6.07-6.22 (m, 2 H, H-3 y H-4), 7.25 (d, 2 H, $J = 8.8$ Hz), 7.29 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz), 7.37-

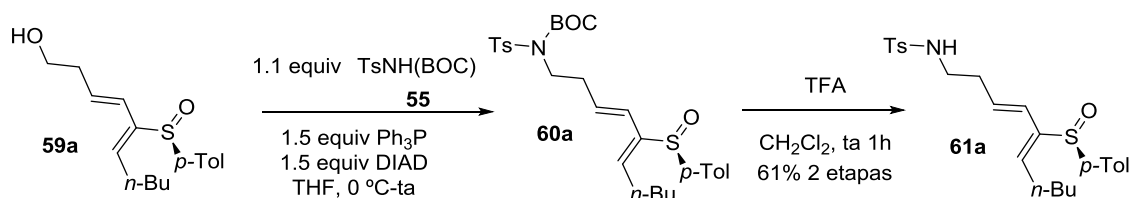
7.45 (m, 4 H), 7.53 (d, 2 H, $J = 8.8$ Hz); ^{13}C RMN (75 MHz) δ 21.2, 36.5, 61.2, 123.6, 124.4, 128.4, 128.7, 129.7, 129.8, 133.7, 134.0, 134.8, 139.3, 140.7, 143.3; IR (película): 3412, 2924, 1635, 1491, 1445, 1179, 1080, 1040, 1013, 962, 923, 809, 752, 696, 637, 619 cm^{-1} ; HRMS (ES) calcd para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 313.1257; encontrado: 313.1263.

IV.7.7 Síntesis de *N*-tosilamino 5-sulfinil butadienos.

IV.7.7.1 Procedimiento general de síntesis de *N*-Tosilamino 5-sulfinil butadienos.

A una disolución del correspondiente hidroxí 5-sulfinil butadieno en THF anhidro (10 mL/mmol), se añadieron sucesivamente 1.5 equiv de PPh_3 y 1.1 equiv de **55**. La mezcla se llevó a 0 °C y se añadieron lentamente 1.5 equiv de azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD). La reacción se controló por CCF hasta que se observó la desaparición del sustrato de partida. Se eliminó el disolvente a presión reducida y el crudo resultante se filtró por gel de sílice empleando EtOAc como disolvente que se eliminó también a presión reducida. El crudo se empleó directamente en la reacción de desprotección, para lo cual se disolvió en CH_2Cl_2 (10 mL/mmol) y se añadieron lentamente 2 mL/mmol de ácido trifluoroacético. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta observar la desaparición del sustrato de partida (CCF). Una vez completada la reacción, se añadió muy lentamente NaHCO_3 hasta pH = 7. Las fases fueron separadas y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 veces). Los extractos orgánicos juntos se lavaron con una disolución saturada de NaCl (1 mL/mmol), se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida generando un crudo que se purificó mediante cromatografía en columna empleando en cada caso la mezcla adecuada de disolventes.

IV.7.7.2 Síntesis de (-)-(*S*)-*N*-[5-(*p*-Tolilsulfinil)deca-3-(*E*)-5-(*Z*)-dienil]-*p*-toluensulfonamida, **60a**.

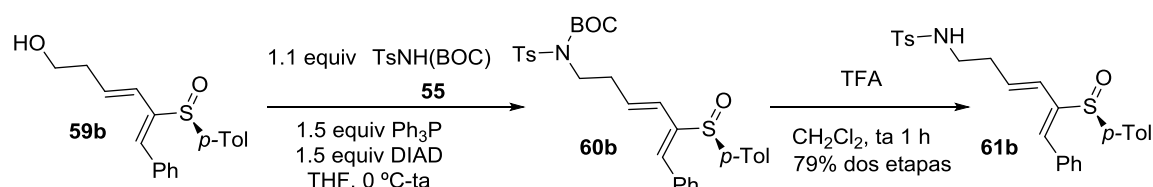


A partir de **59a** (305 mg, 1.04 mmol, 1.0 equiv), Ph_3P (409 mg, 1.56 mmol, 1.5 equiv), **55** (311 mg, 1.15 mmol, 1.1 equiv) y DIAD (0.31 mL, 1.56 mmol, 1.5 equiv) siguiendo el procedimiento general (16 h) se obtuvo **60a**. A partir de **60a** como crudo y ácido trifluoroacético (2 mL) siguiendo el procedimiento general (1 h), se obtuvo **61a**. La purificación cromatográfica (10-40% EtOAc-hexano) condujo a **61a** (295 mg, 0.64 mmol, 61%) como un aceite incoloro.

Datos de 61a: $R_f = 0.26$ (50% EtOAc-hexano); $[\alpha]_D^{20} = -75.6$ ($c = 2.18$); ^1H RMN (300 MHz) δ 0.93 (t, 2 H, $J = 7.3$ Hz, Me-*n*-Bu), 1.35-1.52 (m, 4 H), 2.05-2.11 (m, 2 H, H-2), 2.38 (s, 3 H, Me-*p*Tol), 2.39 (s, 3 H), 2.48 (sext ap, 1 H, $J = 7.3$ Hz, H-7), 2.67 (sext ap, 1 H, $J = 7.3$ Hz, H-

7), 2.76-2.85 (m, 1 H, H-1), 2.89-2.96 (m, 1 H, H-1), 4.64 (s ancho, 1 H, NH), 5.66-5.78 (m, 2 H), 6.09 (t, 1 H, $J = 7.8$ Hz, H-6), 7.25 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz), 7.28 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz), 7.39 (d, 2 H, $J = 7.8$ Hz), 7.65 (d, 2 H, $J = 7.8$ Hz); ^{13}C RMN (75 MHz) δ 13.8, 21.3, 21.5, 22.3, 28.6, 31.5, 32.9, 41.8, 124.1, 124.3, 127.0, 129.6, 129.8, 131.7, 137.1, 138.5, 139.5, 140.8, 142.5, 143.2; IR (película): 2928, 2863, 1593, 1494, 1452, 1330, 1160, 1092, 1077, 1036, 961, 812, 660 cm^{-1} ; HRMS (ES) calcd para $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{NO}_3\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 446.1824; encontrado: 446.1823.

IV.7.7.3 Síntesis de (-)-(S)-N-[6-Fenil-5-(p-Tolilsulfonil)hexa-3-(E)-5-(Z)-dienil]-p-toluensulfonamida, 60b.



A partir de **59b** (95 mg, 0.30 mmol, 1.0 equiv), Ph_3P (118 mg, 0.45 mmol, 1.5 equiv), **55** (91 mg, 0.33 mmol, 1.1 equiv) y DIAD (88 μL , 0.45 mmol, 1.5 equiv) siguiendo el procedimiento general (16 h) se obtuvo **60b**. A partir de **60b** como crudo y ácido trifluoroacético (0.6 mL) siguiendo el procedimiento general (1 h) se obtuvo **61b**. La purificación cromatográfica (10-50% EtOAc-hexano) condujo a **61b** (110 mg, 0.23 mmol, 79%) como un sólido blanco que fue recrystalizado de EtOAc-hexano.

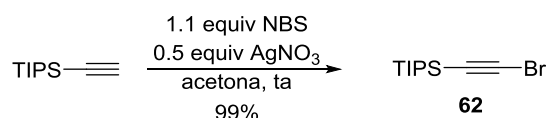
Datos de 61b: $R_f = 0.27$ (50% EtOAc-hexano); $\text{pf} = 101-104$ °C; $[\alpha]_D^{20} = -207.7$ ($c = 0.88$); ^1H RMN (300 MHz) δ 2.05-2.11 (m, 2 H, H-2), 2.30 (s, 3 H, Me-*p*Tol), 2.74-2.94 (m, 2 H, H-1), 5.20 (t, 1 H, $J = 6.3$ Hz, NH-Ts), 5.84-5.92 (m, 2 H, H-3 y H-4), 7.06 (s, 1 H), 7.16 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz), 7.19 (d, 2 H, $J = 9.7$ Hz), 7.27-7.35 (m, 5 H), 7.40 (d, 2 H, $J = 7.3$ Hz), 7.61 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz); ^{13}C RMN (75 MHz) δ 21.2, 21.3, 33.0, 41.9, 124.3, 124.4, 126.9, 128.4, 128.8, 129.5, 129.7, 129.8, 132.7, 133.8, 135.2, 137.0, 139.4, 140.8, 143.1; IR (película): 3172, 3055, 2924, 1597, 1492, 1445, 1329, 1160, 1094, 1080, 1038, 1013, 964, 922, 812, 752, 735, 696, 661, 637 cm^{-1} ; HRMS (ES) calcd para $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{NO}_3\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 466.1505; encontrado: 466.1519.

IV.7.8 Síntesis de bromo alquinos.

IV.7.8.1 Procedimiento general de síntesis de bromo alquinos.

A una disolución del correspondiente alquino en acetona (5 mL/mmol) a temperatura ambiente, se añadió 1.1 equiv de *N*-bromosuccinimida y 0.5 equiv de AgNO_3 . La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente una noche y fue filtrada sobre una mezcla (1:1) hexano/hielo y extraída con hexano (3 veces). Los extractos orgánicos juntos se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y el disolvente fue eliminado a presión reducida o destilación en función de la volatilidad del producto.

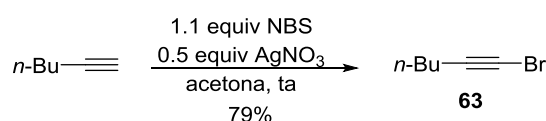
IV.7.8.2 Síntesis de (Bromoetnil)triisopropilsilano, **62**.²¹⁶



A partir de etniltriisopropilsilano (2.24 mL, 10 mmol, 1.0 equiv), NBS (1.96 g, 11 mmol, 1.1 equiv) y AgNO₃ (850 mg, 5 mmol, 0.5 equiv) siguiendo el procedimiento general (18 h), se obtuvo **62** (2.60 g, 9.96 mmol, 99%) como un aceite incoloro. Los datos espectroscópicos de **62** coinciden con los publicados en la bibliografía.

Datos de 62: ¹H RMN (200 MHz) δ 1.05 (21 H).

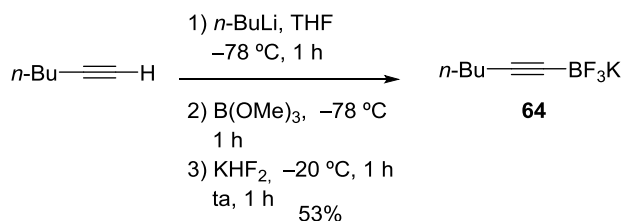
IV.7.8.3 Síntesis de 1-Bromohex-1-ino, **63**.²¹⁷



A partir de hex-1-ino (1.15 mL, 10 mmol, 1.0 equiv), NBS (1.96 g, 11 mmol, 1.1 equiv) y AgNO₃ (850 mg, 5 mmol, 0.5 equiv) siguiendo el procedimiento general (18 h), se obtuvo **63** (1.273 g, 7.91 mmol, 79%) como un aceite amarillo (en este caso los disolventes se eliminaron mediante destilación a presión atmosférica debido a la volatilidad del producto en cuestión). Los datos espectroscópicos de **63** coinciden con los publicados en la bibliografía.

Datos de 63: ¹H RMN (300 MHz) δ 0.88 (t, 3 H, *J* = 7.3 Hz, Me-*n*-Bu), 1.34-1.54 (m, 4 H), 2.19 (t, 2 H, *J* = 6.8 Hz).

IV.7.9 Síntesis de Trifluoro(hex-1-inil)borato de potasio, **64**.¹⁹¹



A una disolución a -78 °C de 1-hexino (1.12 mL, 10 mol, 1.0 equiv) en THF (2 mL/mmol), se añadió lentamente una disolución 1.6 M de *n*-BuLi en hexano (6.2 mL, 10 mmol, 1.0 equiv). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h y después se añadió B(OMe)₃ (1.7 mL, 15

²¹⁶ Rubin, Y.; Lin, S. S.; Knobler, C. B.; Boldi, J. A. A.; Diederich, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 6943-6949.

²¹⁷ Boden, C. D. J.; Pattenden, G.; Ye, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 2417-2419.

¹⁹¹ Jouvin, K.; Couty, F.; Evano, G. *Org. Lett.* **2010**, 12, 3272-3275.

mmol, 1,5 equiv) continuando la agitación a esta temperatura durante una hora más. Después se dejó subir gradualmente la temperatura a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se añadió una disolución saturada de KHF_2 (4.70 g, 60 mmol, 6.0 equiv) en agua destilada y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ y 1 h más a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a presión reducida y el sólido blanco obtenido se secó a vacío para eliminar el agua y se extrajo con acetona caliente. La acetona se eliminó a presión reducida y el sólido blanco se recrystalizó de una mezcla acetona- EtO_2 dando lugar a **64** (1.037 g, 5.29 mmol, 53%) como un sólido blanco. Los datos espectroscópicos de **64** coinciden con los publicados en la bibliografía.

Datos de 64:²¹⁸ $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 0.83 (t, 3 H, $J = 7.2$ Hz), 1.34-1.29 (m, 4 H), 1.97 (t, 2 H, $J = 5.1$ Hz).

IV.7.10 Síntesis de inamidas.

MÉTODO A.¹⁸³

Un vial Kimble equipado con un agitador magnético se cargó con una disolución del correspondiente *N*-tosil dieno (1 equiv) en tolueno (2 mL/mmol). Se añadieron entonces sucesivamente 0.1-0.4 equiv de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, 0.2-0.8 equiv de 1,10-fenantrolina y 1.0-2.0 equiv de K_3PO_4 . Empleando una jeringa se borboteó argón a la disolución durante 15 minutos y finalmente se añadió una disolución de 1.0-2.0 equiv del correspondiente bromo alquino en tolueno (2 mL/mmol). El vial se cerró rápidamente y se sumergió en un baño de silicona precalentado ($70\text{ }^{\circ}\text{C}$) y la reacción se controló por CCF hasta la desaparición del sustrato de partida. Una vez completada la reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se filtró por celita y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo así generado se purificó mediante cromatografía en columna (la gel de sílice ha de ser previamente desactivada con Et_3N) empleando en cada caso la mezcla apropiada de disolventes.

MÉTODO B.¹⁹¹

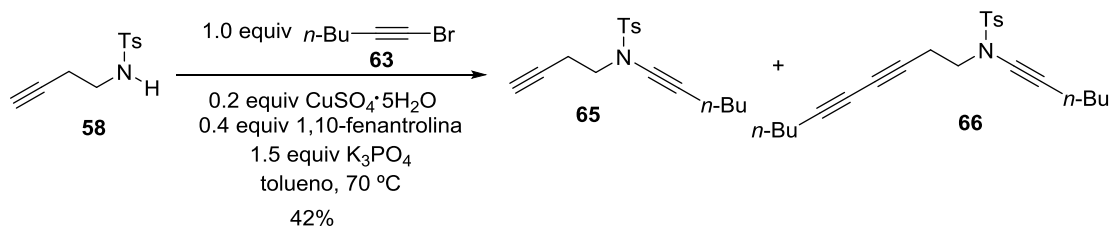
A una disolución del correspondiente dieno (1 equiv) en CH_2Cl_2 (5 mL/mmol), se añadieron sucesivamente 3.0 equiv de trifluoro(hex-1-inil)borato de potasio, 0.3 equiv de $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 700 mg/mmol de tamiz molecular de 4 Å y 0.80 equiv de 1,2-dimetilimidazol. Se borboteó oxígeno en la disolución empleando una jeringa y la reacción se agitó bajo atmósfera de oxígeno hasta la desaparición del sustrato de partida (CCF). Una vez concluida la reacción, se filtró por celita y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna empleando la mezcla de disolventes adecuada.

¹⁸³ Zhang, Y.; Hsung, R. P.; Tracey, M. R.; Kurtz, K. C. M.; Vera, E. L. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1151-1154

¹⁹¹ Jouvin, K.; Couty, F.; Evano, G. *Org. Lett.* **2010**, 12, 3272-3275.

²¹⁸ Oliveira, R. A.; Silva, R. O.; Molander, G. A.; Menezes, P. H. *Magn. Reson. Chem.* **2009**, 47, 873-878.

IV.7.10.1 Síntesis de *N*-(But-3-inil)-*N*-(hex-1-inil)-*p*-toluensulfonamida, **65 y *N*-(Deca-3,5-diinil)-*N*-(hex-1-inil)-*p*-toluensulfonamida, **66**.**

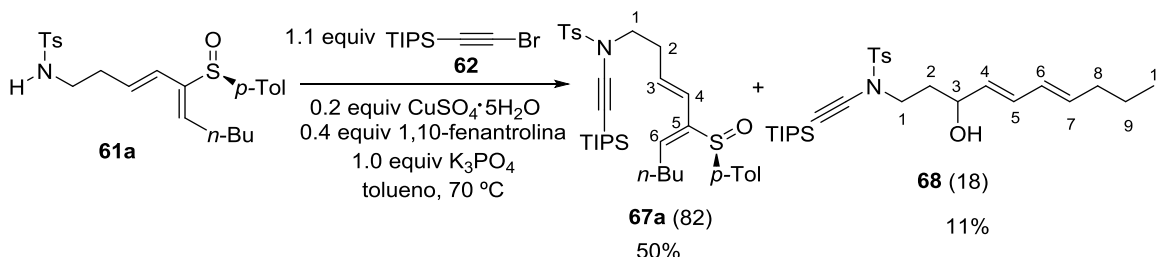


A partir de **58** (161 mg, 0.72 mmol, 1.0 equiv), 1-bromohex-1-ino, **63** (116 mg, 0.72 mmol, 1.0 equiv), CuSO₄·5H₂O (36 mg, 0.14 mmol, 0.2 equiv), 1,10-fenantrolina (52 mg, 0.29 mmol, 0.4 equiv) y K₃PO₄ (229 mg, 1.08 mmol, 1.5 equiv) siguiendo el procedimiento general (método A, 20 h) se obtuvo una mezcla (83:17) de **65** y **66**. La purificación cromatográfica (60% CH₂Cl₂-hexano luego 50% EtOAc-CH₂Cl₂) condujo a 18 mg de **66** (0.047 mmol, 7%), 77 mg de **65** (0.25 mmol, 35%) ambos como aceites incoloros y 51 mg (0.23 mmol, 32%) de sustrato de partida **58**.

Datos de 65: *R_f* = 0.62 (CH₂Cl₂); ¹H RMN (300 MHz) δ 0.87 (t, 3 H, *J* = 7.3 Hz, Me-*n*-Bu), 1.27-1.50 (m, 4 H), 1.94 (t, 1 H, *J* = 2.4 Hz, alquino), 2.23 (t, 2 H, *J* = 6.8 Hz), 2.43 (s, 3 H, Me-Ts), 2.49 (td, 2 H, *J* = 7.3, 2.4 Hz), 3.44 (t, 2 H, *J* = 7.3 Hz), 7.31 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz), 7.76 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz); ¹³C RMN (75 MHz) δ 13.5, 18.0, 18.1, 21.5, 21.7, 30.8, 49.9, 70.3, 70.8, 72.2, 79.8, 127.5, 129.6, 134.4, 144.4; IR (película): 3300, 3054, 2958, 2933, 2873, 2254, 2124, 1918, 1597, 1494, 1455, 1401, 1366, 1307, 1291, 1266, 1211, 1186, 1170, 978, 905, 860, 813, 740, 705, 674, 583 cm⁻¹; HRMS (ES) calcd para C₁₇H₂₂NO₂S [M+H]⁺: 304.1366; **encontrado:** 304.1364.

Datos de 66: *R_f* = 0.53 (CH₂Cl₂); ¹H RMN (400 MHz) δ 0.87 (t, 3 H, *J* = 7.3 Hz), 0.88 (t, 3 H, *J* = 7.3 Hz), 1.27-1.50 (m, 8 H), 2.23 (t, 4 H, *J* = 7.3 Hz), 2.34 (s, 3 H, Me-Ts), 2.54 (t, 2 H, *J* = 7.3 Hz), 3.42 (t, 2 H, *J* = 7.3 Hz), 7.31 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz), 7.75 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz); ¹³C RMN (100 MHz) δ 13.5, 13.6, 18.1, 18.8, 19.0, 21.6, 21.8, 21.9, 29.7, 30.2, 30.8, 49.7, 65.6, 67.7, 71.6, 72.3, 78.6, 127.6, 129.7, 134.4, 144.5; IR (película): 2958, 2932, 2254, 1597, 1494, 1456, 1366, 1290, 1186, 1169, 1091, 1019, 977, 813, 741, 705, 672, 576, 545 cm⁻¹; HRMS (ES) calcd para C₂₃H₃₀NO₂S [M+H]⁺: 384.1992; **encontrado:** 384.1991.

IV.7.10.2 Síntesis de (-)-(S)-N-[(Triisopropilsilil)etinin]-N-[5-(p-tolilsulfinil)deca-3-(E)-5-(Z)-dienil]-p-toluensulfonamida, 67a.

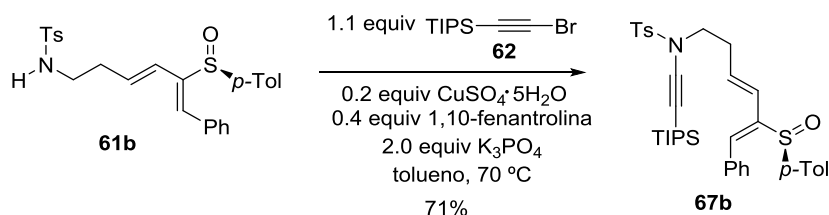


A partir de **61a** (113 mg, 0.24 mmol, 1.0 equiv), **62** (69 mg, 0.26 mmol, 1.1 equiv), CuSO₄·5H₂O (12 mg, 0.048 mmol, 0.2 equiv), 1,10-fenantrolina (17 mg, 0.096 mmol, 0.4 equiv) y K₃PO₄ (51 mg, 0.24 mmol, 1.0 equiv) siguiendo el procedimiento general (método A, 24 h), se obtuvo una mezcla (82:18) de **67a** y **68**. La purificación cromatográfica (20-50% EtOAc-hexano) condujo a **67a** (73 mg, 0.12 mmol, 50%), **68** (14 mg, 0.027 mmol, 11%) ambos como aceites incoloros y se recuperaron 27 mg (0.052 mmol, 24%) de sustrato de partida, **61a**.

Datos de 67a: R_f = 0.29 (30% EtOAc-hexano); $[\alpha]_D^{20}$ = -60.1 (c = 1.47); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, C₆D₆) δ 0.81 (t, 3 H, J = 6.8 Hz, Me-*n*-Bu), 0.98-1.22 (m, 5 H), 1.10 (s, 21 H), 1.86 (s, 3 H), 2.01 (s, 3 H), 2.21 (q ap, 2 H, J = 6.8 Hz, H-2), 2.44-2.49 (m, 1 H), 3.10 (td, 2 H, J = 6.8, 2.4 Hz, H-1), 5.84-5.97 (m, 2 H, H-3, H-6), 6.21 (d, 1 H, J = 15.6 Hz, H-4), 6.80 (d, 2 H, J = 8.3 Hz), 6.98 (d, 2 H, J = 8.3 Hz), 7.57 (d, 2 H, J = 8.3 Hz), 7.80 (d, 2 H, J = 8.3 Hz); $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, C₆D₆) δ 11.7, 13.9, 18.8, 21.1, 21.2, 22.5, 28.5, 31.5, 31.7, 50.7, 69.7, 97.2, 124.7, 125.2, 129.6, 129.7, 129.8, 135.5, 137.2, 140.2, 142.1, 143.8, 144.2; **IR** (película): 2941, 2858, 2163, 1594, 1462, 1371, 1169, 1085, 1047, 882, 811 cm⁻¹; **HRMS** (ES) calcd para C₃₅H₅₂NO₃S₂Si $[M+H]^+$: 626.3152; **encontrado**: 626.3163.

Datos de 68: R_f = 0.64 (50% EtOAc-hexano); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz-COSY) δ 0.86 (t, 3 H, J = 7.3 Hz, H-10), 1.00 (s, 21 H, TIPS), 1.37 (sext ap, 2 H, J = 7.3 Hz, H-9), 1.73-1.90 (m, 2 H, H-2), 2.01 (q ap, 2 H, J = 7.3 Hz, H-8), 2.40 (s, 3 H, Me-Ts), 3.25-3.57 (m, 1 H, H-1), 3.48-3.57 (m, 1 H, H-1), 4.18-4.24 (m, 1 H, H-3), 5.50 (dd, 1 H, J = 15.1, 6.8 Hz, H-4), 5.65 (dt, 1 H, J = 14.4, 6.8 Hz, H-7), 5.96 (dd, 1 H, J = 14.6, 10.7 Hz, H-6), 6.14 (dd, 1 H, J = 15.1, 10.7 Hz, H-5), 7.28 (d, 2 H, J = 8.3 Hz), 7.76 (d, 2 H, J = 8.3 Hz); $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ 11.3, 13.6, 18.6, 21.6, 22.3, 34.7, 35.1, 48.1, 69.0, 69.5, 96.1, 127.7, 129.3, 129.6, 131.4, 132.1, 134.4, 135.8, 144.6; **IR** (película): 3541, 2942, 2891, 2865, 2161, 1597, 1494, 1463, 1369, 1307, 1186, 1170, 1120, 1091, 989, 883, 813, 730, 666, 588 cm⁻¹; **HRMS** (ES) calcd para C₂₈H₄₆NO₃SSi $[M+H]^+$: 504.2962; **encontrado**: 504.2963.

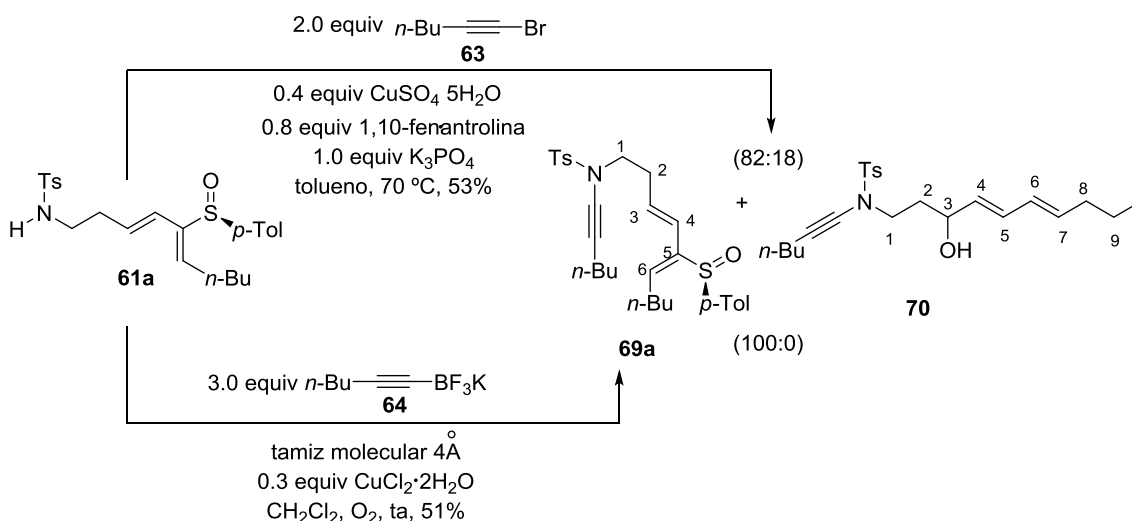
IV.7.10.3 Síntesis de (-)-(S)-N-[(Triisopropilsilil)etnil]-N-[6-fenil-5-(p-tolilsulfinil)hexa-3-(E)-5-(Z)-dienil]-p-toluensulfonamida, 67b.



A partir de **61b** (100 mg, 0.21 mmol, 1.0 equiv), **62** (60 mg, 0.23 mmol, 1.1 equiv), CuSO₄·5H₂O (10 mg, 0.042 mmol, 0.2 equiv), 1,10-fenantrolina (14 mg, 0.084 mmol, 0.4 equiv) y K₃PO₄ (89 mg, 0.42 mmol, 2.0 equiv) siguiendo el procedimiento general (método A, 20 h), se obtuvo **67b**. La purificación cromatográfica (10-50% EtOAc-hexano) condujo a **67b** (95 mg, 0.15 mmol, 71%) como un aceite incoloro.

Datos de 67b: R_f = 0.35 (30% EtOAc-hexano); $[\alpha]_D^{20}$ = -121.2 (c = 0.68); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 1.02 (s, 21 H), 2.38-2.45 (m, 2 H), 2.40 (s, 3 H), 2.41 (s, 3 H), 3.30 (t, 2 H, J = 7.3 Hz, H-1), 6.08-6.11 (m, 2 H), 7.19 (s, 1 H), 7.27-7.32 (m, 4 H), 7.38-7.43 (m, 5 H), 7.51 (d, 2 H, J = 8.3 Hz), 7.76 (d, 2 H, J = 8.3 Hz); $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ 11.3, 18.5, 21.4, 21.6, 31.4, 50.5, 53.4, 69.7, 124.2, 124.4, 127.6, 128.5, 128.7, 129.6, 129.8, 130.0, 131.5, 134.0, 134.4, 134.9, 139.7, 140.8, 143.4, 144.6; IR (película): 2927, 2863, 2163, 1597, 1492, 1462, 1369, 1169, 1080, 1045, 883, 838, 811, 695, 663 cm⁻¹; HRMS (ES) calcd para C₃₇H₄₇KNO₃S₂Si $[M+K]^+$: 684.2398; encontrado: 684.2407.

IV.7.10.4 Síntesis de (-)-(S)-N-(Hex-1-inil)-N-[5-(p-tolilsulfinil)deca-3-(E)-5-(Z)-dienil]-p-toluensulfonamida, 69a.



A partir de **61a** (67 mg, 0.14 mmol, 1.0 equiv), **63** (45 mg, 0.28 mmol, 2.0 equiv), CuSO₄·5H₂O (14 mg, 0.056 mmol, 0.4 equiv), 1,10-fenantrolina (20 mg, 0.112 mmol, 0.8 equiv)

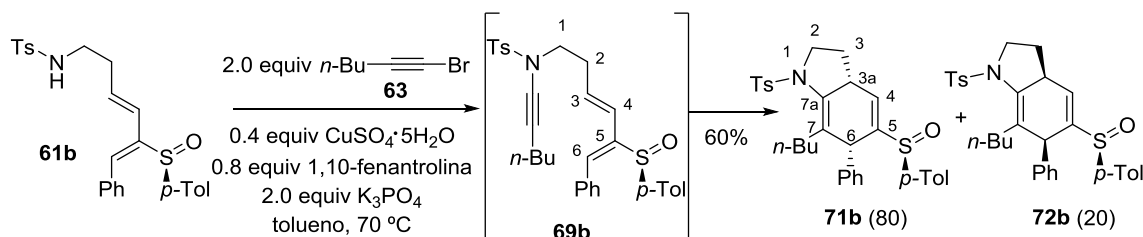
y K_3PO_4 (30 mg, 0.14 mmol, 1.0 equiv) siguiendo el procedimiento general (método A, 48 h), se obtuvo una mezcla (82:18) de **69a** y **70**. La purificación cromatográfica (20-50% EtOAc-hexano) condujo a **69a** (32 mg, 0.060 mmol, 43%), **70** (6 mg, 0.014 mmol, 10%), ambos como aceites incoloros y 30 mg (0.065 mmol, 46%) de sustrato de partida, **61a**.

A partir de **61a** (390 mg, 0.084 mmol, 1.0 equiv), **64** (497 mg, 2.53 mmol, 3.0 equiv), $CuCl_2 \cdot 2H_2O$ (43 mg, 0.25 mmol, 0.3 equiv), tamiz molecular 4 Å (590 mg), y 1,2-dimetilimidazol (65 mg, 0.67 mmol, 0.8 equiv) siguiendo el procedimiento general (método B, 5 días) se obtuvo **69a**. La purificación cromatográfica (10-60% EtOAc-hexano) condujo a **69a** (226 mg, 0.43 mmol, 51%) como un aceite incoloro y a 106 mg (0.23 mmol, 27%) de dieno de partida.

Datos de 69a: R_f = 0.53 (50% EtOAc-hexano); $[\alpha]_D^{20}$ = -62.5 (c = 1.06); 1H RMN (300 MHz, C_6D_6) δ 0.74-0.81 (m, 6 H, 2xMe-*n*-Bu), 1.74-1.28 (m, 8 H), 1.86 (s, 3 H), 1.99 (s, 3 H), 2.05 (t, 2 H, J = 6.3 Hz), 2.16-2.24 (m, 3 H), 2.42-2.55 (m, 1 H), 3.05-3.21 (m, 2 H, H-1), 5.86 (t, 1 H, J = 7.8 Hz, H-6), 5.94 (dt, 1 H, J = 15.6, 6.8 Hz, H-3), 6.22 (d, 1 H, J = 15.6 Hz, H-4), 6.78 (d, 2 H, J = 8.3 Hz), 6.98 (d, 2 H, J = 8.3 Hz), 7.57 (d, 2 H, J = 8.3 Hz), 7.80 (d, 2 H, J = 8.3 Hz); ^{13}C RMN (75 MHz, C_6D_6) δ 13.7, 13.9, 18.4, 21.0, 21.1, 22.1, 22.5, 28.5, 31.3, 31.7, 31.8, 50.9, 70.6, 73.8, 124.7, 124.8, 127.8, 129.6, 129.8, 129.9, 135.6, 137.1, 140.2, 142.1, 143.8, 143.9; IR (película): 2957, 2930, 2871, 2253, 1597, 1492, 1455, 1363, 1305, 1241, 1168, 1082, 1046, 1016, 964, 811, 706, 673, 621, 586, 545 cm^{-1} ; HRMS (ES) calcd paa $C_{30}H_{40}NO_3S_2$ $[M+H]^+$: 526.2444; encontrado: 526.2447.

Datos de 70: R_f = 0.51 (50% EtOAc-hexano); 1H RMN (400 MHz-COSY) δ 0.87 (t, 3 H, J = 7.4 Hz, H-10), 0.88 (t, 3 H, J = 7.4 Hz), 1.31-1.46 (m, 6 H, H-9, 2xCH₂-*n*-Bu), 1.70-1.90 (m, 1 H, H-2), 2.04 (q ap, 2 H, J = 6.6 Hz, H-8), 2.24 (t, 2 H, J = 7.0 Hz, CH₂-*n*-Bu), 2.43 (s, 3 H, Me-Ts), 3.21-3.30 (m, 1 H, H-1), 3.45-3.53 (m, 1 H, H-1), 4.21-4.39 (m, 1 H, H-3), 5.52 (dd, 1 H, J = 15.2, 7.0 Hz, H-4), 5.69 (dt, 1 H, J = 14.4, 7.0 Hz, H-7), 5.97 (dd, 1 H, J = 15.2, 10.5 Hz, H-6), 6.18 (dd, 1 H, J = 15.2, 10.1 Hz, H-5), 7.31 (d, 2 H, J = 8.2 Hz), 7.76 (d, 2 H, J = 8.2 Hz); ^{13}C RMN (100 MHz) δ 13.6, 13.7, 18.1, 21.6, 21.8, 22.3, 30.9, 34.7, 35.2, 48.3, 69.1, 70.2, 72.9, 127.6, 129.4, 129.6, 131.4, 132.2, 134.4, 135.8, 144.4; IR (película): 3545, 2958, 2929, 2872, 2252, 1597, 1494, 1456, 1362, 1186, 1169, 1091, 990, 813, 707, 672, 584 cm^{-1} ; HRMS (ES) calcd para $C_{23}H_{34}NO_3S$ $[M+H]^+$: 404.2254; encontrado: 404.2267.

IV.7.10.5 Síntesis de *N*-(Hex-1-inil)-*N*-[6-fenil-5-(*R*_S)-(p-tolilsulfenil)hexa-3-(*E*)-5-(*Z*)-dienil]-*p*-toluensulfonamida, **69b, (3a*R*,6*R*,*S*_S)-7-Butil-6-fenil-5-(*p*-tolilsulfenil)-1-tosil-2,3,3a,6-tetrahidro-1*H*-indol, **71b** y (3a*S*,6*S*,*S*_S)-7-Butil-6-fenil-5-(*p*-tolilsulfenil)-1-tosil-2,3,3a,6-tetrahidro-1*H*-indol, **72b**.**

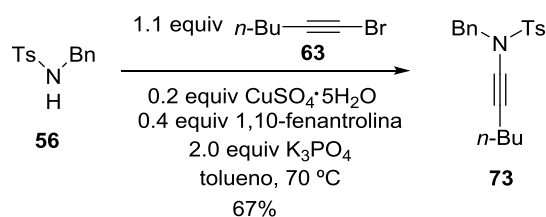


A partir de **61b** (24 mg, 0.052 mmol, 1.0 equiv), **63** (17 mg, 0.10 mmol, 2.0 equiv), CuSO₄·5H₂O (5 mg, 0.020 mmol, 0.4 equiv), 1,10-fenantrolina (8 mg, 0.022 mmol, 0.8 equiv) y K₃PO₄ (22 mg, 0.10 mmol, 2.0 equiv) siguiendo el procedimiento general (método A, 48 h), se obtuvo **69b**. En este caso no fue posible aislar la inamida en las condiciones de reacción debido a que a 70 °C tuvo lugar la reacción de cicloadición Diels-Alder, de modo que se obtuvo una mezcla (80:20) de **71b** y **72b**. La purificación cromatográfica (20-70% EtOAc-hexano) condujo a una mezcla inseparable (80:20) de **71b** y **72b** (17 mg, 0.031 mmol, 60%) como un aceite incoloro.

Datos parciales de 71b a partir de la mezcla: *R*_f = 0.28 (50% EtOAc-hexano); ¹H RMN (300 MHz, C₆D₆) δ 0.74 (t, 3 H, *J* = 7.3 Hz, Me-*n*-Bu), 0.84-0.96 (m, 1 H), 0.99-1.10 (m, 1 H), 1.12-1.23 (m, 1 H), 1.27-1.36 (m, 1 H), 1.39-1.46 (m, 1 H), 1.61-1.67 (m, 2 H), 1.88 (s, 3 H), 1.93 (s, 3 H), 2.09-2.21 (m, 1 H), 2.91-3.03 (m, 1 H), 3.18-3.23 (m, 1 H), 3.28-3.41 (m, 1 H), 4.07 (d, 1 H, *J* = 8.8 Hz), 6.72 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz), 6.83 (d, 2 H, *J* = 7.8 Hz), 6.91 (s, 1 H), 6.96 (q, 1 H, *J* = 1.4 Hz, H-4), 7.02-7.05 (m, 2 H), 7.08-7.12 (m, 2 H), 7.40 (d, 2 H, *J* = 7.8 Hz), 7.68 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz). **HRMS** (ES) calcd para C₃₂H₃₆NO₃S₂ [M+H]⁺: 546.2131; **encontrado:** 546.2125.

Datos parciales de 72b a partir de la mezcla: *R*_f = 0.28 (50% EtOAc-hexano); ¹H RMN (300 MHz, C₆D₆) δ 1.84 (s, 3 H), 4.76 (d, 1 H, *J* = 8.3 Hz), 6.28 (dd, 1 H, *J* = 2.4, 0.9 Hz, H-4), 6.64 (d, 2 H, *J* = 7.8 Hz), 7.76 (d, 2 H, *J* = 7.8 Hz).

IV.7.10.6 Síntesis de *N*-Bencil-*N*-(hex-1-inil)-*p*-toluensulfonamida, **73**.²¹⁹



A partir de **56** (73 mg, 0.28 mmol, 1.0 equiv), **63** (50 mg, 0.31 mmol, 1.1 equiv), $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (14 mg, 0.056 mmol, 0.2 equiv), 1,10-fenantrolina (20 mg, 0.112 mmol, 0.4 equiv) y K_3PO_4 (119 mg, 0.56 mmol, 2.0 equiv) siguiendo el procedimiento general (método A, 16 h), se obtuvo **73**. La purificación cromatográfica (5-10% EtOAc-hexano) condujo a **73** (64 mg, 0.19 mmol, 67%) como un aceite incoloro. Los datos espectroscópicos de **73** coinciden con los publicados en la bibliografía.

Datos de 73: $R_f = 0.28$ (10% EtOAc-hexano); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 0.77 (t, 3 H, $J = 7.3$ Hz, Me-*n*Bu), 1.11-1.35 (m, 4 H), 2.11 (t, 2 H, $J = 6.8$ Hz), 2.39 (s, 3 H, Me-Ts), 4.39 (s, 2 H, CH_2 -Bn), 7.21-7.29 (m, 7 H), 7.69 (d, 2 H, $J = 7.3$ Hz).

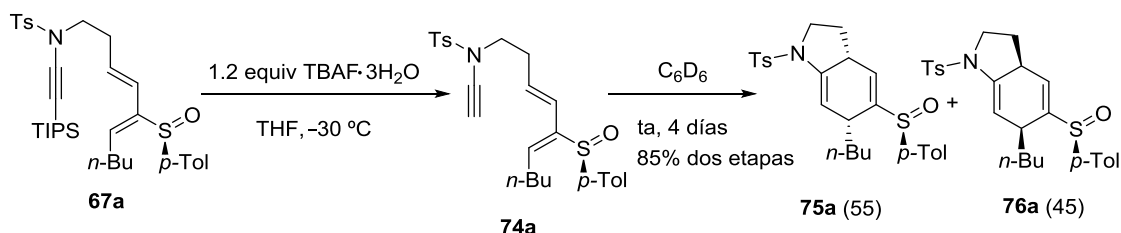
IV.7.11 Desililación de inamidas.

IV.7.11.1 Procedimiento general de la desililación de inamidas.

A una disolución a -30 °C de la correspondiente inamida sililada en THF (10 mL/mmol), se añadieron 1.2 equiv de fluoruro de tetrabutilamonio. La mezcla resultante se agitó a esta temperatura hasta observar por CCF la desaparición del sustrato de partida. Una vez concluida la reacción, se hidrolizó a -30 °C con agua destilada y se dejó alcanzar temperatura ambiente. Se extrajo con EtOAc (3 veces), los extractos orgánicos juntos se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida generando un crudo que se purificó mediante cromatografía en columna (la gel de sílice debe ser desactivada con Et_3N debido a la inestabilidad de los productos en condiciones ácidas) empleando la mezcla adecuada de disolventes en cada caso.

²¹⁹ Buissonneaud, D.; Cintrat, J-C. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 3139-3143.

IV.7.11.2 Síntesis de (S)-N-Etilil-N-[5-(p-tolilsulfinil)deca-3-(E)-5-(Z)-dienil]-p-toluensulfonamida, 74a, (3aR,6R,S_S)-6-Butil-5-(p-tolilsulfinil)-1-tosil-2,3,3a,6-tetrahidro-1H-indol, 75a y (3aS,6S,S_S)-6-Butil-5-(p-tolilsulfinil)-1-tosil-2,3,3a,6-tetrahidro-1H-indol, 76a.



A partir de **67a** (41 mg, 0.065 mmol, 1.0 equiv) y fluoruro de tetrabutilamonio (24 mg, 0.078 mmol, 1.2 equiv) siguiendo el procedimiento general (1 h), se obtuvo **74a**. El crudo no fue purificado ya que se observó que la reacción de cicloadición Diels-Alder comenzaba de forma espontánea a temperatura ambiente.

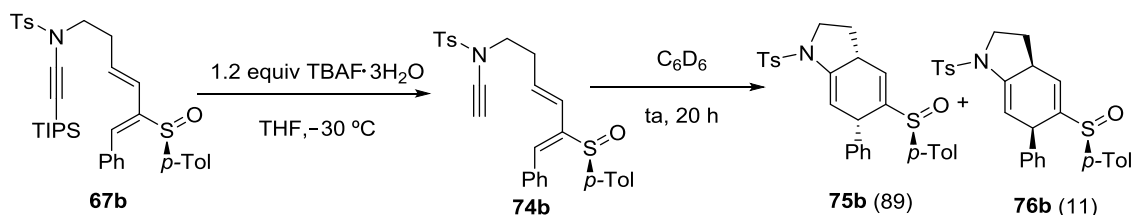
Datos parciales de 74a: $R_f = 0.44$ (50% EtOAc-hexano); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, C₆D₆) δ 0.82 (t, 3 H, $J = 6.8$ Hz, Me-*n*-Bu), 1.84 (s, 3 H), 1.99 (s, 3 H), 2.09 (q ap, 2 H, $J = 6.8$ Hz, H-2), 2.39-2.54 (m, 1 H), 2.97-3.08 (m, 2 H, H-1), 5.79-5.89 (m, 2 H, H-3, H-6), 6.14 (d, 1 H, $J = 15.6$ Hz, H-4), 6.73 (d, 2 H, $J = 8.8$ Hz), 6.97 (d, 2 H, $J = 8.8$ Hz), 7.56 (d, 2 H, $J = 8.8$ Hz), 7.73 (d, 2 H, $J = 8.8$ Hz); **HRMS** (ES) calcd para C₂₆H₃₂NO₃S₂ [M+H]⁺: 470.1818; **encontrado:** 470.1828.

Una disolución del crudo de **74a** en C₆D₆ se controló mediante $^1\text{H RMN}$ hasta que se completó la reacción de cicloadición Diels-Alder (4 días) generando una mezcla (55:45) de **75a** y **76a**. La purificación cromatográfica (10-50% EtOAc-hexano) empleando gel de sílice desactivada, condujo a 26 mg (0.055 mmol, 85%) de una mezcla inseparable (55:45) de **75a** y **76a**. Tras una segunda purificación cromatográfica (10-50% EtOAc-hexano) fue posible aislar un fracción de 5 mg (0.10 mmol) de una mezcla (78:22) enriquecida en el cicloaducto mayoritario **75a** que se empleó para obtener sus datos espectroscópicos.

Datos parciales de 75a a partir de la mezcla: $R_f = 0.15$ (50% EtOAc-hexano); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, C₆D₆) δ 0.80 (t, 3 H, $J = 7.3$ Hz), 1.07-1.39 (m, 6 H), 1.58-1.70 (m, 1 H), 1.83 (s, 3 H), 1.92 (s, 3 H), 2.17-2.31 (m, 1 H), 2.74-2.82 (m, 1 H), 2.93-3.03 (m, 1 H), 3.51 (t, 1 H, $J = 8.9$ Hz), 5.77 (s, 1 H, H-7), 6.68 (d, 2 H, $J = 7.8$ Hz), 6.81 (d, 2 H, $J = 7.8$ Hz), 6.93 (s, 1 H, H-4), 7.46 (d, 2 H, $J = 7.8$ Hz), 7.69 (d, 2 H, $J = 7.8$ Hz); **HRMS** (ES) calcd para C₂₆H₃₂NO₃S₂ [M+H]⁺: 470.1818; **encontrado:** 470.1803.

Datos parciales de 76a a partir de la mezcla: $R_f = 0.15$ (50% EtOAc-hexano); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, C₆D₆) δ 1.97 (s, 3 H), 3.12-3.23 (m, 1 H), 6.17 (s, 1 H, H-7), 6.73 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz), 6.88 (s, 1 H), 6.89 (d, 2 H, $J = 7.8$ Hz), 7.41 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz), 7.78 (d, 2 H, $J = 7.8$ Hz).

IV.7.11.3 Síntesis de (S)-N-Etilil-N-[6-fenil-5-(p-Tolilsulfinil)hexa-3-(E)-5-(Z)-dienil]-p-toluensulfonamida, 74b, (+)-(3aR,6R,S_S)-6-Fenil-5-(p-tolilsulfinil)-1-tosil-2,3,3a,6-tetrahidro-1H-indol, 75b y (3aS,6S,S_S)-6-Fenil-5-(p-tolilsulfinil)-1-tosil-2,3,3a,6-tetrahidro-1H-indol, 76b.



A partir de **67b** (128 mg, 0.198 mmol, 1.0 equiv) y fluoruro de tetrabutilamonio (75 mg, 0.238 mmol, 1.2 equiv) siguiendo el procedimiento general (1 h), se obtuvo **74b**. El crudo no fue purificado ya que se observó que la reacción de cicloadición Diels-Alder comenzaba de forma espontánea a temperatura ambiente.

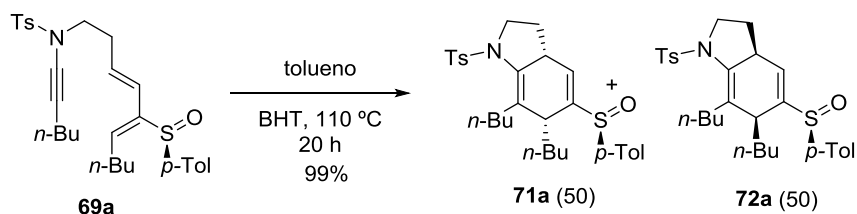
Datos parciales de 74b: R_f = 0.38 (50% EtOAc-hexano); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, C_6D_6) δ 1.84 (s, 3 H), 1.96 (s, 3 H), 2.11 (q, 2 H, J = 6.8 Hz, H-2), 2.97-3.14 (m, 2 H, H-1), 5.91 (dt, 1 H, J = 15.6, 6.8 Hz, H-3), 6.30 (d, 1 H, J = 15.6 Hz, H-4), 6.77 (d, 2 H, J = 7.8 Hz), 6.90 (d, 2 H, J = 7.3 Hz), 6.92 (s, 1 H), 7.0-7.11 (m, 3 H), 7.38 (d, 2 H, J = 6.8 Hz), 7.52 (d, 2 H, J = 8.3 Hz), 7.74 (d, 2 H, J = 8.3 Hz); **HRMS** (ES) calcd para $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{NO}_3\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 490.1505; **encontrado**: 490.1516.

Una disolución del crudo de **74b** en C_6D_6 fue controlada por $^1\text{H RMN}$ hasta que se completó la reacción de cicloadición Diels-Alder (20 h) generando una mezcla (89:11) de **75b** y **76b**. La purificación cromatográfica (20-80% EtOAc-hexano) empleando gel de sílice desactivada, condujo a 42 mg (0.085 mmol, 43%) de **75b** como un sólido blanco que fue recrystalizado de EtOAc-hexano y 49 mg (0.100 mmol, 51%) de una mezcla (70:30) de **75b** y **76b**.

Datos de 75b: R_f = 0.22 (70% EtOAc-hexano); pf = 92-95 °C; $[\alpha]_D^{20}$ = +2.2 (c = 0.23); $^1\text{H RMN}$ (400 MHz-COSY, C_6D_6) δ 0.96 (dq, 1 H, J = 12.2, 8.3 Hz, H-3), 1.29 (quint, 1 H, J = 5.3 Hz, H-3), 1.879 (s, 3 H), 1.89 (s, 3 H), 2.29-2.38 (m, 1 H, H-3a), 3.03 (td, 1 H, J = 10.7, 5.3 Hz, H-2), 3.50 (dd, 1 H, J = 10.2, 8.2 Hz, H-2), 3.65 (dt, 1 H, J = 10.1, 2.0 Hz, H-6), 5.81 (t, 1 H, J = 2.4 Hz, H-7), 6.59 (d, 2 H, J = 8.8 Hz), 6.74 (d, 2 H, J = 8.4 Hz), 6.77 (dd, 2 H, J = 7.5, 4.0 Hz), 6.98 (t, 1 H, J = 2.4 Hz, H-4), 7.02-7.05 (m, 3 H), 7.25 (d, 2 H, J = 8.3 Hz), 7.54 (d, 2 H, J = 7.8 Hz); $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz-HSQC, C_6D_6) δ 21.1, 21.2, 28.5 (C-3), 40.1 (C-3a), 43.8 (C-6), 49.8 (C-2), 106.6 (C-7), 125.0 (C-4), 126.9, 127.5, 127.8, 127.9, 128.1, 128.3, 128.9, 129.4, 129.5, 129.9, 135.9, 136.9, 140.8, 141.7, 141.8, 143.3, 148.3; **IR** (película): 3027, 2924, 1682, 1597, 1492, 1453, 1351, 1304, 1218, 1114, 1082, 1041, 967, 930, 882, 811, 756, 723, 703, 663, 585 cm^{-1} ; **HRMS** (ES) calcd para $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{NO}_3\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 490.1505; **encontrado**: 490.1505.

Datos parciales de 76b a partir de la mezcla: $R_f = 0.20$ (70% EtOAc-hexano); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, C_6D_6) δ 0.84-0.92 (m, 1 H, H-3), 1.85 (s, 3 H), 1.87 (s, 3 H), 4.30 (dt, 1 H, $J = 8.8, 2.4$ Hz, H-6), 5.90 (t, 1 H, $J = 2.4$ Hz, H-7), 6.73 (d, 2 H, $J = 8.8$ Hz), 6.92 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz), 7.62 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz).

IV.7.12 Síntesis de (+)-(3aR,6R,S_S)-6,7-Dibutil-5-(p-tolilsulfinil)-1-tosil-2,3,3a,6-tetrahydro-1H-indol, 71a y (-)-(3aS,6S,S_S)-6,7-Dibutil-5-(p-tolilsulfinil)-1-tosil-2,3,3a,6-tetrahydro-1H-indol, 72a.



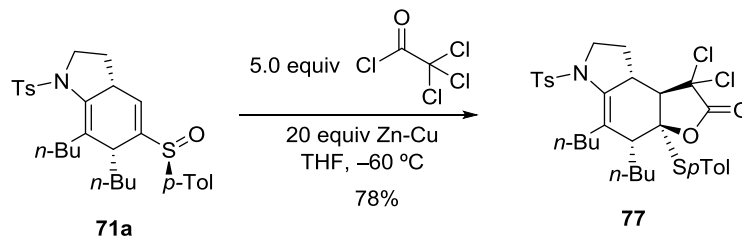
A una disolución de **69a** (110 mg, 0.21 mmol, 1.0 equiv) en tolueno (20 mL/mmol), se añadieron 2 cristales de BHT. Se borboteó argón a la disolución durante 10 minutos y la reacción se calentó a 110 °C hasta la desaparición del sustrato de partida (CCF, 20 h). El disolvente se eliminó a presión reducida obteniéndose una mezcla (50:50) de **71a** y **72a**. La purificación cromatográfica (10-40% EtOAc-hexano) condujo a 28 mg (0.053 mmol, 25%) de **71a**, 38 mg (0.072 mmol, 34%) de **72a**, ambos como aceites amarillos, y 44 mg (0.083 mmol, 40%) de una mezcla (39:61) de **71a** y **72a**.

Datos de 71a: $R_f = 0.48$ (60% EtOAc-hexano); $[\alpha]_D^{20} = +228.4$ ($c = 1.19$); $^1\text{H RMN}$ (400 MHz-COSY, C_6D_6) δ 0.86 (t, 3 H, $J = 7.3$ Hz), 0.90 (t, 3 H, $J = 7.3$ Hz), 1.19-1.28 (m, 3 H), 1.31-1.45 (m, 5 H), 1.47-1.57 (m, 1 H), 1.68-1.82 (m, 4 H), 1.86 (s, 3 H), 1.91 (s, 3 H), 1.94-1.99 (m, 1 H, H-3a), 3.16-3.30 (m, 3 H), 3.39 (td, 1 H, $J = 12.7$ Hz, 4.9 Hz), 6.69 (d, 2 H, $J = 7.8$ Hz), 6.84 (d, 2 H, $J = 7.8$ Hz), 6.89 (dd, 1 H, $J = 3.4, 1.4$ Hz, H-4), 7.50 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz), 7.63 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz); $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, C_6D_6) δ 14.0, 14.1, 21.0, 21.1, 23.1, 23.6, 25.4, 28.0, 28.2, 29.1, 29.5, 37.5, 38.9, 48.7, 125.5, 125.9, 127.8, 129.5, 130.1, 130.2, 134.4, 135.7, 141.3, 141.8, 143.3, 146.0; IR (película): 2956, 1596, 1455, 1352, 1163, 1084, 1053, 811, 712, 668, 586, 500 cm^{-1} ; HRMS (ES) calcd para $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{NO}_3\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 526.2450; **encontrado**: 526.2444.

Datos de 72a: $R_f = 0.41$ (60% EtOAc-hexano); $[\alpha]_D^{20} = -156.9$ ($c = 2.26$); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, C_6D_6) δ 0.84-1.02 (m, 2 H), 0.88 (t, 3 H, $J = 7.3$ Hz), 0.90 (t, 3 H, $J = 7.3$ Hz), 1.21-1.52 (m, 8 H), 1.63-1.80 (m, 2 H), 1.84-2.02 (m, 1 H), 1.89 (s, 3 H), 1.97 (s, 3 H), 2.41 (tt, 1 H, $J = 12.7, 3.4$ Hz), 3.17-3.36 (m, 3 H), 3.53-3.59 (m, 1 H, H-1), 6.05 (dd, 1 H, $J = 3.9, 1.4$ Hz, H-4), 6.77 (d, 2 H, $J = 7.8$ Hz), 6.93 (d, 2 H, $J = 7.8$ Hz), 7.50 (d, 2 H, $J = 7.8$ Hz), 7.68 (d, 2 H, $J = 7.8$ Hz); $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, C_6D_6) δ 14.1, 14.2, 21.1, 21.2, 23.0, 23.4, 26.1, 27.8, 28.2, 28.6, 29.3, 38.3, 39.2, 48.7, 125.3, 128.2, 129.5, 129.9, 131.9, 132.8, 133.4, 135.9, 140.8, 141.0, 143.4,

146.8; **IR** (película): 2956, 2871, 1597, 1492, 1455, 1353, 1091, 1052, 811, 736, 711, 668, 586 cm^{-1} ; **HRMS** (ES) calcd para $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{NO}_3\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 526.2450; **encontrado**: 526.2454.

IV.7.13 Síntesis de la diclorolactona, **77**.

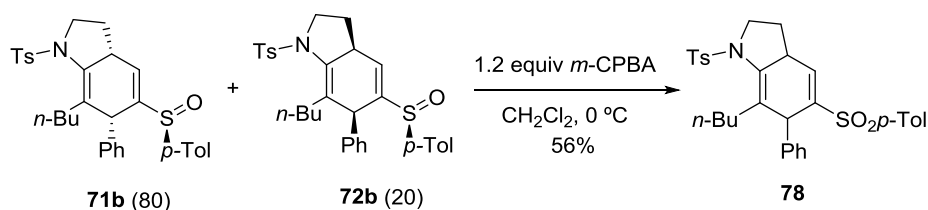


A una disolución de **71a** (39 mg, 0.074 mmol, 1.0 equiv) en THF anhidro (20 mL/mmol), se añadió Zn-Cu^{105} (84 mg, 1.3 mmol, 20 equiv) y la mezcla heterogénea resultante se enfrió a -60°C . Sobre esta disolución a -60°C se añadió gota a gota una disolución de cloruro de tricloroacetilo (41 μL , 0.37 mmol, 5.0 equiv) recién destilado en THF anhidro (30 mL/mmol). La reacción se agitó a esta temperatura hasta la desaparición del sustrato de partida (CCF, 30 minutos) y transcurrido este tiempo se filtró a través de celita, y se añadió sobre una disolución saturada de NaHCO_3 . La mezcla bifásica se agitó durante 30 minutos y se extrajo con Et_2O (3 veces), se lavó con disolución saturada de NaCl , se secó sobre MgSO_4 , se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna (5-20% EtOAc -hexano) dando lugar a **77** (37 mg, 0.055 mmol, 78%) como un aceite incoloro.

Datos de 77: $R_f = 0.35$ (20% EtOAc -hexano); $[\alpha]_D^{20} = +63.7$ ($c = 2.26$); **^1H RMN** (400 MHz-COSY) δ 0.73 (t, 3 H, $J = 7.0$ Hz), 0.90 (t, 3 H, $J = 7.0$ Hz), 0.94-1.02 (m, 2 H), 1.05-1.18 (m, 2 H), 1.23-1.59 (m, 7 H), 1.98 (td, 1 H, $J = 13.2, 3.9$ Hz), 2.04-2.15 (m, 2 H, H-8, H-8a), 2.39 (s, 3 H), 2.41 (s, 3 H), 2.64 (d, 1 H, $J = 6.2$ Hz, H-4), 2.70 (d, 1 H, $J = 10.1$ Hz, H-8b), 2.78 (td, 1 H, $J = 13.2, 3.9$ Hz), 3.49-3.63 (m, 2 H, H-7), 7.20 (d, 2 H, $J = 7.8$ Hz), 7.31 (d, 2 H, $J = 8.6$ Hz), 7.46 (d, 2 H, $J = 8.6$ Hz), 7.90 (d, 2 H, $J = 7.8$ Hz); **^{13}C RMN** (100 MHz) δ 13.7, 13.9, 21.3, 21.6, 22.2, 23.1, 26.0, 28.3, 29.9, 30.0, 31.4, 36.8, 44.7, 49.3, 60.3, 77.1, 97.0, 124.3, 127.8, 128.5, 129.7, 129.9, 133.6, 134.1, 136.8, 140.4, 144.3, 167.9; **IR** (película): 2957, 2929, 2871, 1805, 1597, 1492, 1456, 1399, 1356, 1305, 1196, 1165, 1119, 1091, 1023, 940, 864, 812, 757, 738, 707, 683, 657, 584, 541, 505 cm^{-1} ; **HRMS** (ES) calcd para $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{Cl}_2\text{NO}_4\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 636.1770; **encontrado**: 636.1785.

¹⁰⁵ Preparado a partir de Zn polvo y $\text{CuSO}_4 \cdot n\text{H}_2\text{O}$: Brady, W. T.; Lidell, H. G.; Vaughn, W. L. *J. Org. Chem.* **1966**, 31, 626-628.

IV.7.14 Síntesis de 7-Butil-6-fenil-1,5-ditosil-2,3,3a,6-tetrahidro-1H-indol, 78.



A una disolución a 0 °C de una mezcla (80:20) de **71b** y **72b** (9 mg, 0.016 mmol, 1.0 equiv) en CH₂Cl₂ (10 mL/mmol), se añadió ácido *m*-cloroperbenzoico (3 mg, 0.019 mmol, 1.2 equiv). La mezcla de reacción resultante se agitó a 0 °C hasta la desaparición del sustrato de partida (CCF, 3 h). Una vez terminada la reacción, se hidrolizó con una disolución 1 M de ditionito de sodio y una disolución saturada de NaHCO₃, se extrajo con CH₂Cl₂ (3 veces), se secó con MgSO₄, se filtró y el disolvente fue eliminado a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna (empleando gel de sílice desactivada previamente con Et₃N, 10-50% EtOAc-hexano) generando **78** (5 mg, 0.089 mmol, 56%) como un aceite incoloro.

Datos de 78: *R*_f = 0.44 (50% EtOAc-hexano); ¹H RMN (400 MHz-COSY, C₆D₆) δ 0.84 (t, 3 H, *J* = 7.8 Hz, Me-*n*-Bu), 0.78-0.91 (m, 1 H, H-3), 1.18-1.32 (m, 3 H, H-3, *n*-Bu), 1.38-1.46 (m, 1 H), 1.51 (td, 1 H, *J* = 12.4, 3.9 Hz, *n*-Bu), 1.61-1.70 (m, 1 H), 1.77 (s, 3 H), 1.83 (s, 3 H), 1.98-2.08 (m, 1 H, H-3a), 3.03 (td, 1 H, *J* = 12.4, 3.9), 3.11-3.16 (m, 1 H, H-2), 3.22-3.30 (m, 1 H, H-2), 5.08 (d, 1 H, *J* = 7.8 Hz, H-6), 6.42 (d, 2 H, *J* = 7.8 Hz), 6.68 (d, 2 H, *J* = 7.8 Hz), 6.63-6.76 (m, 3 H), 6.99 (dd, 1 H, *J* = 3.9, 1.5 Hz, H-4), 7.07-7.17 (m, 4 H), 7.70 (d, 2 H, *J* = 8.6 Hz); ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz-HSQC) δ 13.8, 21.4, 21.7, 22.9, 28.4, 28.8, 29.0, 38.7 (C-3a), 45.6 (C-2), 48.6 (C-6), 127.0, 127.1, 127.6, 128.1, 128.9, 129.9, 130.5, 132.2, 134.0, 136.1, 137.6, 137.8, 137.9, 142.7, 143.3, 144.2; IR (película): 2957, 2927, 2871, 1597, 1493, 1454, 1353, 1313, 1302, 1163, 1149, 1121, 1090, 1028, 994, 908, 813, 765, 735, 699, 662, 585, 567, 544, 526, 500 cm⁻¹; HRMS (ES) calcd para C₃₂H₃₆NO₄S₂ [M+H]⁺: 562.2080; encontrado: 562.2087.

CAPÍTULO 5

DIELS-ALDER INTERMOLECULAR DE SULFINIL DIENOS: APROXIMACIÓN A LA SÍNTESIS DE (-)-NEOESTENINA

V. DIELS-ALDER INTERMOLECULAR DE SULFINIL DIENOS: APROXIMACIÓN A LA SÍNTESIS DE (–)-NEOESTENINA.

V.1 INTRODUCCIÓN.

Las primeras variantes asimétricas de la reacción de Diels-Alder²⁶ se desarrollaron con dienófilos quirales, principalmente acrilatos, y han sido durante muchos años la forma más común de inducir asimetría. Junto con el empleo de dienófilos quirales, el empleo de ácidos de Lewis quirales²²⁰ como catalizadores, sobre todo metálicos y más recientemente la organocatálisis,²²¹ son quizás las estrategias más estudiadas en reacciones de Diels-Alder asimétricas (Esquema 140). Sin embargo el uso de dienos quirales ha sido comparativamente mucho menos estudiado debido probablemente a la dificultad de preparación de estos sustratos.²²²

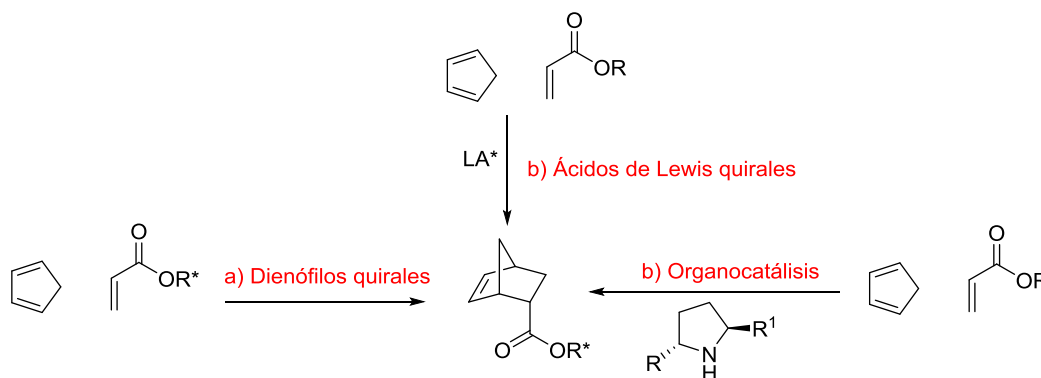
²⁶ Para revisiones generales de Diels-Alder asimétrica, véase: (a) Paquette, L. A. *Asymmetric Synthesis*; Morrison, J. D. Ed.; Academic Press: New York, **1984**; Vol. 3, pp 455-501. (b) Taschner, M. J. *Asymmetric Diels-Alder Reactions*; Jai Press, Inc.: Greenwich, **1989**; Vol. 1, pp 1-101. (c) Krohn K. en *Organic Synthesis Highlights*; Muzler, J.; Altenbach H.-J.; Braun, M.; Krohn, K.; Reissig H.-U. Eds.; VCH: Weinheim, **1991**, 54-65. (d) Ruck-Braun, K.; Kunz, H. *Chiral Auxiliaries in Cycloadditions*, Wiley-VCH. New-York, **1999**. (e) Masson, G.; Lalli, C.; Benohoud, M.; Dagousset, G. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 902-923.

²²⁰ Para revisiones sobre reacciones Diels-Alder catalíticas enantioselectivas, véase: (a) Jurczak, J.; Bauer, T.; Chapuis, C. en *Stereoselective Synthesis*; Houben-Weyl, 4th Ed.; Helmchen, G.; Hoffman, R. W.; Mulzer, J.; Schaumann, E., Eds.; Thieme: Stuttgart, 1996; Vol. E21/5, pp 2735-2871. (b) Dias, L. C. *J. Braz. Chem. Soc.* **1997**, 8, 289-332. (c) Dell, C. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 3873-3905. (d) Evans, D. A.; Johnson, J. S. en *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H. Eds., Springer: New York, 1999; Vol. III, pp 1177-1235. (e) Corey, E. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1650-1667. (f) Evans, D. A.; Miller, S. J.; Letka, T.; Von Matt, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 7559-7573. (g) Evans, D. A.; Barnes, D. M.; Johnson, J.; Letcka, T.; Von Matt, P.; Miller, S. J.; Murry, J. A.; Norcross, R. D.; Shanghnessy, E. A.; Campos, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 7582-7594. (h) Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4243-4244. (i) Northrup, A. B.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 2458-2460. (j) Huang, Y.; Iwama, T.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 5950-5951. (k) Palomo, C.; Oiarbide, M.; García, J. M.; González, A.; Arceo, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 13942-13943. (l) Ryu, D. H.; Zhou, G.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 4800-4802. (m) Jiang, X.; Wang, R. *Chem. Rev.* **2013**, 113, 5515-5546. (n) Jiang, X.; Wang, R. *Chem. Rev.* **2013**, 113, 5515-5546.

²²¹ Para revisiones sobre el empleo de organocatálisis en reacciones de Diels-Alder asimétricas, ver: (a) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2012**, 68, 2197-2232, (b) Li, J.-L.; Liu, T.-Y.; Chen, Y.C. *Acc. Chem. Res.* **2012**, 45, 1491-1500, (c) Merino, P.; Marqués-López, E.; Tejero, T.; Herrera, R. P. *Synthesis* **2010**, 1-26.

²²² Para una revisión de dienos quirales, ver: (a) Winterfeldt, E. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 827-843. Para revisiones específicas de utilización de dienos quirales en cicloadiciones Diels-Alder, ver: (b) Fringelli, F.; Tatichi, A. *Dienes in the Diels-Alder Reaction*; Wiley: New York, 1990. (c) Barluenga, J.; Suárez-Sobrino, A.; López, L. A. *Aldrichimica Acta* **1999**, 32, 4-15.

Esquema 140



Movidos por los escasos antecedentes, nuestro grupo empezó a trabajar en el desarrollo de distintos métodos de preparación de sulfinil dienos enantioméricamente puros, tipo **FA**²⁰ y tipo **FB**²²³ y en el estudio de su reactividad Diels-Alder intermolecular (Esquema 141).^{17a,c} Como veremos en la sección de antecedentes del grupo, los trabajos llevados a cabo demostraron que el curso estereoquímico de ambos procesos estaba controlado por el grupo sulfinilo. A partir de estos resultados, nos planteamos que el tipo de sustratos a los que se podía acceder mediante la metodología desarrollada de forma altamente diastereoselectiva, resultaban idóneos para la construcción del núcleo básico estructural del alcaloide (–)-Neoestenina. Es por ello que el principal objetivo de este trabajo, era llevar a cabo un estudio en profundidad del empleo de la metodología en la síntesis de dicho alcaloide.

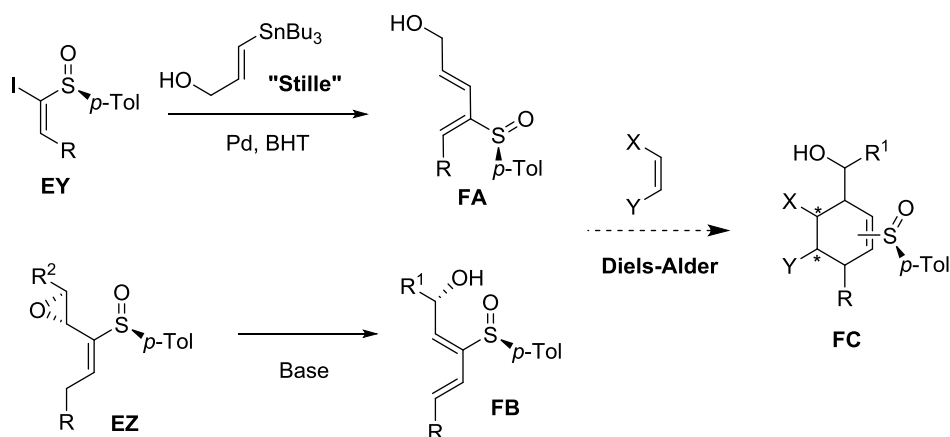
A continuación se procede a detallar algunos de los ejemplos más significativos en relación al uso de dienos quirales en reacciones de Diels-Alder. Dado el número de trabajos publicados nos centraremos exclusivamente en aquellas aportaciones más relevantes. Concretamente y por su especial relación con esta tesis doctoral, detallaremos más en profundidad aquellos trabajos relacionados con el uso de sulfinil dienos en cicloadiciones Diels-Alder

²²³ Fernández de la Pradilla, R.; Martínez, M. V.; Montero, C.; Viso, A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 7773-7776.

²⁰ Paley, R. S.; Weers, H. L.; Fernández, P.; Fernández de la Pradilla, R.; Castro, S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 21, 3605-3608. (b) Paley, R. S.; de Dios, A.; Estroff, L. A.; Lafontaine, J. A.; Montero, C.; McCulley, D. J.; Rubio, M. B.; Ventura, M. P.; Weers, H. L.; Fernández de la Pradilla, R.; Castro, S.; Dorado, R.; Morente, M. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6326-6343.

¹⁷ (a) Fernández de la Pradilla, R.; Montero, C.; Viso, A. *Chem. Commun.* **1998**, 409-410. (c) Fernández de la Pradilla, R.; Montero, C.; Tortosa, M.; Viso, A. *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 5136-5145.

Esquema 141



V.2 ANTECEDENTES GENERALES.

Los primeros estudios sobre el control de la selectividad π -facial en cicloadiciones Diels-Alder usando dienos quirales, fueron llevados cabo con dienos cíclicos en sustratos racémicos que presentaban un centro estereogénico en posición alílica.^{224, 225} A partir de estos primeros trabajos, se han llevado a cabo muchos estudios tanto experimentales^{226, 227} como teóricos,²²⁸ para determinar los factores que influyen en el control estereoquímico observado.

²²⁴ Para estudios con ciclopentadienos sustituidos en C-5, ver: (a) Paquette, L. A.; Vanucci, C.; Rogers, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5792-5800. (b) Macaulay, J. B.; Fallis, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1136-1144. (c) Ishida, M.; Beniya, Y.; Inagaki, S.; Kato, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8980-8982. (d) Adam, W.; Jacob, U.; Prein, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 839-840.

²²⁵ Para estudios con dienos semicíclicos ver: (a) Lipshutz, B. H.; Nguyen, S. L.; Elworthy, T. R. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 3355-3364. (b) Fisher, M. J.; Hehre, W. J.; Kahn, S. D.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4625-4633. (c) Datta, S. J.; Franck, R. W.; Tripathy, R.; Quigley, G. J.; Huang, L.; Chen, L.; Shiaed, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8472-8478. (d) Giuliano, R. M.; Buzby, J. H.; Marcopulos, N.; Springer, J. P. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3555-3562.

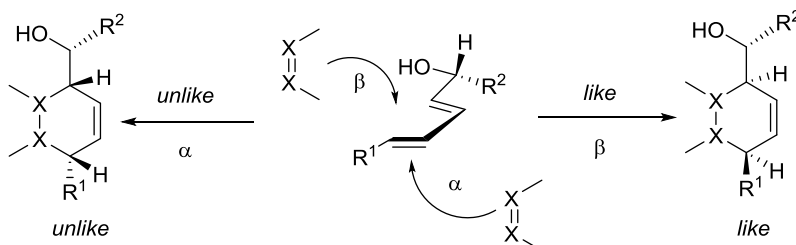
²²⁶ (a) Franck, R. W.; Argade, S.; Subramaniam, C. S.; Frechet, D. M. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3187-3190. (b) Tripathy, R.; Franck, R. W.; Onan, K. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3257-3262 y referencias allí citadas. (c) Adam, W.; Glässer, J.; Peters, K.; Prein, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9190-9193.

²²⁷ (a) McDougal, P. G.; Rico, J. G.; VanDerveer, D. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4492-4494. (b) Reitz, A. B.; Jordan, A. D. Jr.; Maryanoff, B. E. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4800-4802. (c) McDougal, P. G.; Jump, J. M.; Rojas, C.; Rico, J. G. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3897-3900. (d) Trost, B. M.; Lee, D. C. *J. Org. Chem. Soc.* **1989**, *54*, 2271-2275.

²²⁸ Para estudios teóricos sobre el control de la selectividad diastereofacial, ver: (a) Houk, K.; Moses, R. S.; Wu, Y.-D.; Rondan, N. G.; Hager, V.; Schohe, R.; Fronczek, F. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3880-3882. (b) Kahn, S. D.; Hehre, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 663-666. (c) Kaila, N.; Franck, R. W.; Dannenberg, J. J. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4206-4121. (d) Huang, X. L.; Dannenberg, J. J.; Duran, M.; Bertrán, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4024-4030.

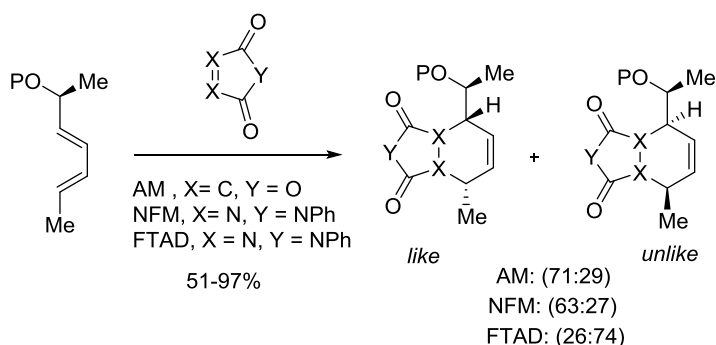
Antes de entrar en detalle y para facilitar el entendimiento de la nomenclatura que se empleará a lo largo de las diferentes secciones de este capítulo, describiremos la notación empleada en la bibliografía para definir la estereoquímica relativa resultante de la aproximación del dienófilo por cada cara diastereotópica del dieno (Figura 24). Así, fijada para el centro alílico la configuración R, se utiliza el término *like* cuando el dienófilo se aproxima por la cara re del dieno y el término *unlike* para la aproximación si.²²⁹

Figura 24



Una vez aclarada la nomenclatura, pasaremos a detallar algunos de los ejemplos más significativos de cicloadiciones Diels-Alder intermoleculares utilizando dienos quirales. Los primeros estudios llevados a cabo con dienos acíclicos con un centro quiral oxigenado mostraron que la cicloadición con dienófilos carbonados de tipo anhídrido maleico (MA) o *N*-fenilmaleimida (NFM) tenía lugar con moderada selectividad *like* (Esquema 142).^{226b} Sin embargo, cuando se empleaban dienófilos nitrogenados más polares tipo 4-fenil-1,2,4-triazolín-3,5-diona (FTAD), se obtenía de forma mayoritaria el cicloaducto *unlike*.

Esquema 142



En un estudio posterior, Prein y col. determinaron que la introducción de un sustituyente en *cis* respecto al centro alílico producía un aumento notable de la selectividad π -facial, que podía explicarse por la aparición de una tensión alílica A^{1,3}, que provocaría una disminución de la libertad conformacional de este centro (Esquema 143).^{226c} Para este tipo de sistemas

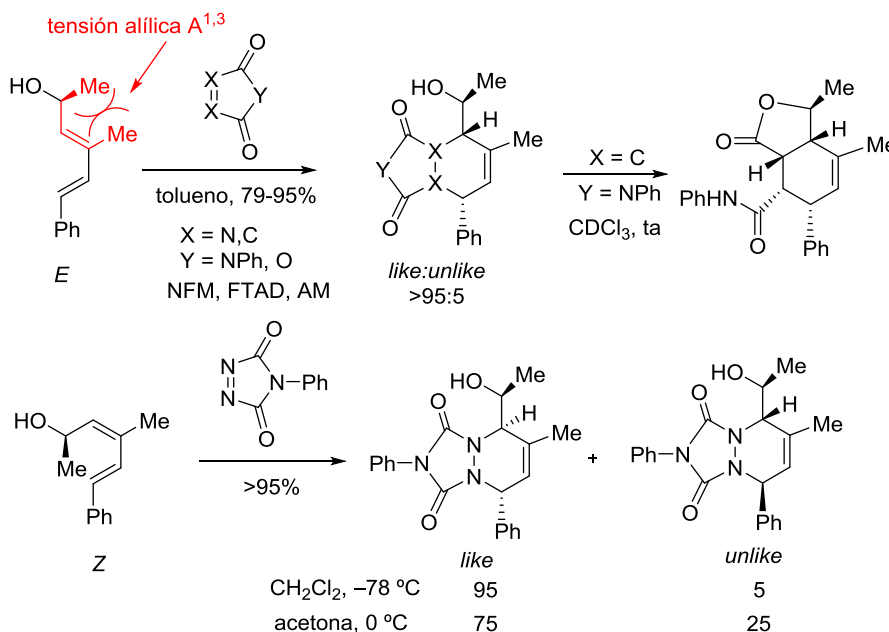
²²⁹ Seebach, D.; Prelog, V. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1982**, 21, 654-660.

²²⁶ (b) Tripathy, R.; Franck, R. W.; Onan, K. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 3257-3262 y referencias allí citadas.

²²⁶ (c) Adam, W.; Glässer, J.; Peters, K.; Prein, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 9190-9193.

sustituídos en posición *cis*, llevaron a cabo la reacción tanto para los dienos *E/E* como para los dienos *E/Z* y empleando diferentes dienófilos (NFM, AM, FTAD). Para todos los casos se obtuvieron selectividades *like*, aunque con la fenil-1,2,4-triazolín-3,5-diona (FTAD) la selectividad disminuía ligeramente al aumentar la polaridad del medio de reacción.

Esquema 143



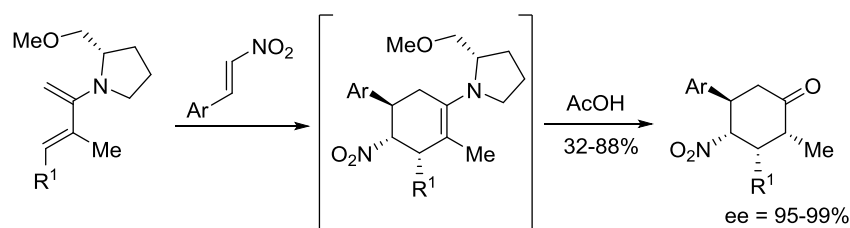
Otra estrategia para inducir asimetría, es el empleo de auxiliares quirales directamente unidos al dieno.²³⁰ En este contexto, los 1,3-butadienos heterosustituídos presentan ventajas respecto a sus análogos carbonados, por su mayor reactividad y facilidad para eliminar en una etapa posterior el auxiliar quiral. Uno de los ejemplos más significativos en este campo es el estudio realizado por Barluenga y Enders con 2-amino dienos quirales derivados de prolina. La cicloadición de estos dienos con distintos nitroalquenos y posterior hidrólisis de las enaminas resultantes condujo a 4-nitrociclohexanonas con un alto exceso enantiomérico (Esquema 144).^{231, 232}

²³⁰ Para una revisión sobre el uso de auxiliares quirales en reacciones de Diels-Alder, ver: Oppolzer, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1984**, 23, 876-889.

²³¹ (a) Barluenga, J.; Aznar, F.; Valdés, C.; Martín, A.; García-Granda, S.; Martín, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 4403-4404. (b) Barluenga, J.; Aznar, F.; Ribas, C.; Valdés, C. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6746-6753.

²³² (a) Enders, D.; Meyers, O.; Raabe, G. *Synthesis* **1992**, 1242-1244. (b) Enders, D.; Meyers, O.; Runsink, J. *Synthesis* **1994**, 66-72.

Esquema 144



Dentro de este grupo, los 2-sulfinil dienos tienen un potencial sintético adicional ya que en el proceso se genera un vinil sulfóxido, que permite llevar a cabo nuevas transformaciones asimétricas sobre los cicloaductos.²³³ Sin embargo, la participación del grupo sulfinilo como auxiliar quiral en reacciones de Diels-Alder, ha sido más ampliamente estudiada para sistemas donde el grupo sulfóxido se encuentra formando parte del dienófilo,²³⁴ siendo los ejemplos con sulfinil dienos más limitados fundamentalmente debido a la escasez de métodos generales para preparar estos dienos enantioméricamente puros.

El primer ejemplo publicado en relación a la participación de sulfinil dienos en una cicloadición de Diels-Alder data del 1972 y se debe a Evans y col.²³⁵ En este primer ejemplo se emplearon 1-sulfinil dienos racémicos, que tras experimentar la cicloadición [4+2] dando lugar a los cicloaductos con una funcionalidad alil sulfóxido, conducían a los correspondientes alcoholes alílicos mediante una transposición sigmatrópica sulfóxido-sulfenato (Esquema 145). Todos los trabajos posteriores a este primer ejemplo donde se emplearon sulfinil dienos

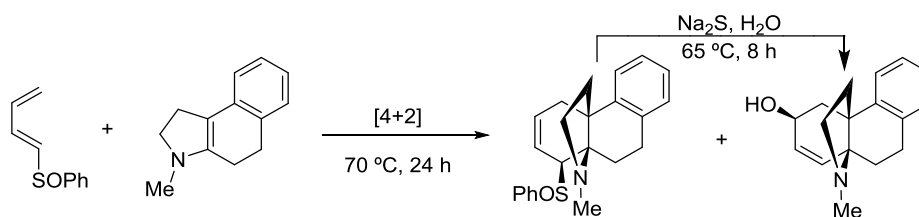
²³³ Para revisiones de aplicaciones de sulfinil dienos en reacciones de Diels-Alder u otras transformaciones asimétricas, ver: (a) García Ruano, J. L.; Cid de la Plata, M. B. *Top. Curr. Chem.* **1999**, *204*, 1-126. (b) Carretero, J. C.; Gómez Arrayás, R.; Díaz Buezo, N.; Garrido, J. L.; Alonso, I.; Adrio, J. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **1999**, *153-154*, 259-273. (c) Aversa, M. C.; Barattucci, A.; Bonaccorsi, P.; Giannetto, P. *ARKIVOC* **2002**, *11*, 79-98. (d) Aversa, M. C.; Barattucci, A.; Bonaccorsi, P.; Giannetto, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1339-1367. (e) Hanquet, G.; Colobert, F.; Lanners, S.; Solladié, G. *ARKIVOC* **2003**, *7*, 328-401. (f) García Ruano, J. L.; Alemán, J.; M. Cid de la Plata, M. B. Fernández-Ibáñez, M. A.; Maestro, M. C.; Martín, M. R.; Martín-Castro, A. M.; *Organosulfur Chemistry in Asymmetric Synthesis*, Wiley, **2008**. (g) Carreño, M. C.; Hernández-Torres, G.; Ribagorda, M.; Urbano, A. *Chem. Commun.* **2009**, 6129-6144.

²³⁴ Para algunos ejemplos representativos, ver: (a) García Ruano, J. L.; Alamparte, C.; Martín Castro, A. M.; Adams, H.; Rodríguez, J. H. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7938-7943. (b) Carreño, M. C.; García Ruano, J. L.; Urbano, A.; Remor, C. Z.; Arroyo, Y. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 453-458. (c) Carreño, M. C.; García-Cerrada, S.; Urbano, A.; Di Vitta, C. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4355-4363. (d) Carreño, M. C.; García Ruano, J. L.; Toledo, M. A. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 288-291. (e) García Ruano, J. L.; Alamparte, C. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1405-1408.

²³⁵ Evans, D. A.; Bryan, C. A.; Sims, C. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 2891-2892.

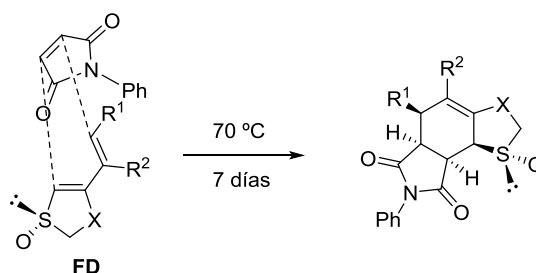
racémicos, demostraron que el proceso de cicloadición transcurría con una diastereoselectividad elevada.²³⁶

Esquema 145



Overman y col. propusieron por primera vez un modelo estereoquímico para estas cicloadiciones, en base a los resultados obtenidos en la cicloadición de los sulfinil dienos de estructura **FD** con *N*-fenilmaleimida (NFM).^{236a} Se observaba que estos sistemas reaccionaban con total control de la selectividad *endo* y π -facial; es decir que la aproximación del dienófilo al dieno se daba por la cara opuesta al oxígeno del grupo sulfinilo (cara de arriba en el Esquema 146). Los autores explicaron esta observación asumiendo que se producía una interacción electrostática desfavorable entre el grupo carbonilo de la *N*-fenilmaleimida y el oxígeno del sulfóxido, que desestabilizaría el estado de transición correspondiente a la aproximación por la cara que contiene el oxígeno del grupo sulfinilo. Centrándonos en los estudios publicados que usan sulfinil dienos ópticamente puros, a continuación describiremos brevemente los ejemplos más relevantes clasificados en base a la posición del grupo sulfinilo en el sistema diénico.

Esquema 146



V.2.1 Diels-Alder intermolecular de 1-sulfinil dienos ópticamente puros.

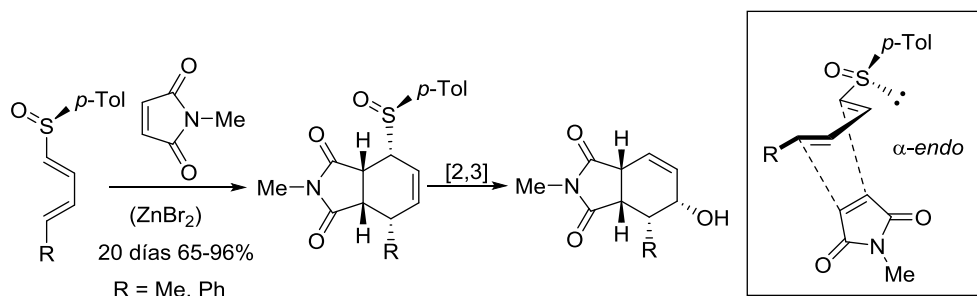
El primer ejemplo de empleo de 1-sulfinil dienos ópticamente puros en una reacción de Diels-Alder intermolecular fue publicado en 1994 por García Ruano y Carreño.²³⁷ En este primer trabajo, los autores llevaron a cabo la cicloadición de 1-(*p*-tolilsulfinil)-1,3-butadienos con *N*-metilmaleimida (NMM) en condiciones tanto térmicas como catalizadas (Esquema 147). En todos los casos se obtuvo un único cicloaducto *endo* que evolucionó al correspondiente alcohol

²³⁶ (a) Overman, L. E.; Petty C. B.; Ban, T.; Huang, G. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6335-6337. (b) Posner, G. H.; Harrison, W. J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 1786-1787. (c) Fisher, M. J.; Hehre, W. J.; Overman, L. E. *J. Org. Chem.* **1998**, *53*, 2630-2634.

²³⁷ Arce, E.; Carreño, M. C.; Cid, M. B.; García Ruano, J. L. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3421-3426.

alílico, a través de una transposición [2,3]-sigmatrópica sulfóxido-sulfenato. Cabría mencionar que la reactividad del sulfinil dieno resultó muy baja en todos los casos, con más de 20 días necesarios para que la reacción se completara. A pesar de estos inconvenientes, este primer estudio, permitió determinar que la selectividad π -facial estaba completamente controlada por el grupo sulfóxido.

Esquema 147

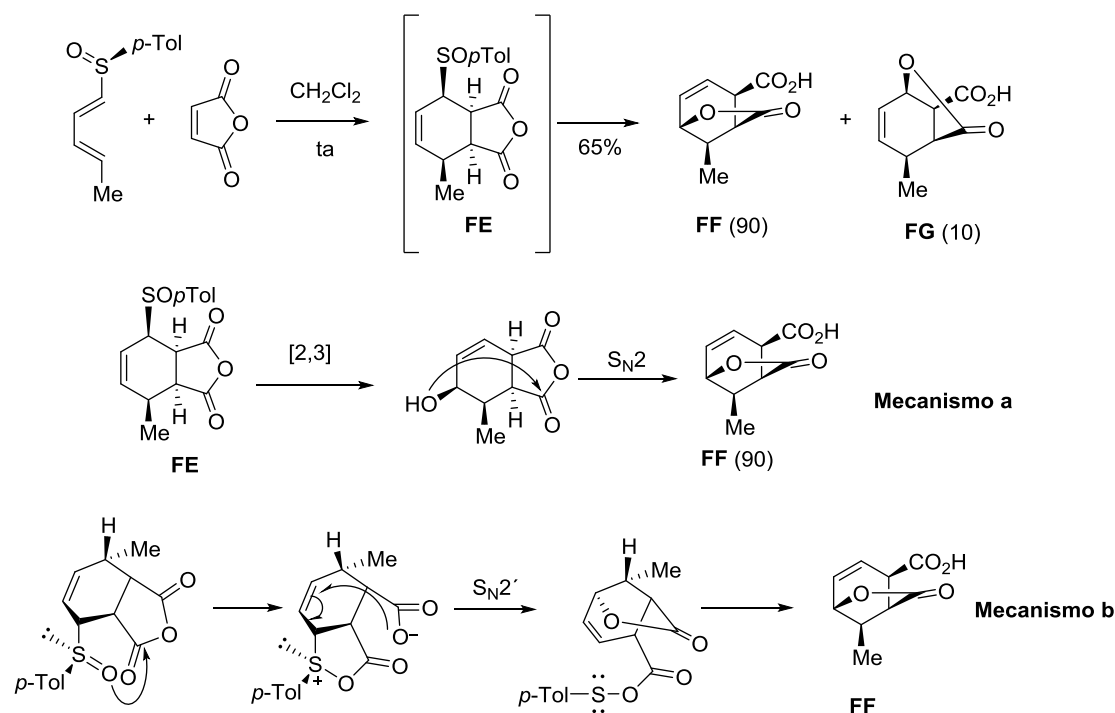


Los autores racionalizaron los resultados estereoquímicos considerando las estabilidades relativas de los estados de transición resultantes de la aproximación *endo* del dienófilo sobre las posibles conformaciones del dieno en torno al enlace C-S. Para una conformación *s-trans* entre el doble enlace del dieno y el oxígeno sulfinílico, la aproximación del dienófilo se produciría por la cara menos impedida, *anti* al grupo *p*-tolilo. En esta aproximación también se minimizan las interacciones electrostáticas entre el oxígeno sulfinílico y los carbonilos del dienófilo, al igual que en el curso estereoquímico propuesto por Overman en sistemas racémicos (Esquema 146).

La reacción con anhídrido maleico (Esquema 148),²³⁸ conducía a cicloaductos **FE** aislables cuando se realizaba con altas presiones, mientras que en condiciones de presión atmosférica, se obtenían directamente las lactonas resultantes de la apertura del anhídrido, **FF** y **FG**. Los autores propusieron que la formación de la lactona **FF** como producto mayoritario podría explicarse mediante dos posibles mecanismos; o bien por una primera etapa de transposición sigmatrópica sulfóxido-sulfenato seguida de un ataque S_N2' del grupo hidroxilo al carbonilo del anhídrido (mecanismo a, Esquema 148); o mediante una primera etapa de ataque del oxígeno sulfinílico al carbonilo de la maleimida, seguida de un ataque S_N2' del carboxilato libre al aciloxi sulfonio alílico generado con eliminación del azufre (mecanismo b, Esquema 148).

²³⁸ Carreño, M. C.; Cid, M. B.; García Ruano, J. L. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 2151-2158.

Esquema 148



Como extensión de esta metodología, los mismos autores estudiaron la reactividad de estos 1-sulfinil dienos enantiopuros con acrilato de metilo y enaminas.²³⁹ Sin embargo, con este tipo de dienófilos la selectividad π -facial fue menor y con acrilato de metilo se encontró además un bajo control *endo/exo*. Estos autores han llevado a cabo extensiones de esta metodología, donde el proceso Diels-Alder forma parte de secuencias tándem que permiten formar en un único paso estructuras más complejas como biciclos [2,2,2] octeno²⁴⁰ u oxazoloisindoles.²⁴¹ Además, estos autores han empleado estos 1-sulfinil dienos en la síntesis enantioselectiva de productos naturales como el 1,4,5 trideoxi-1,4-imino-L-ribitol.²⁴²

²³⁹ Carreño, M. C.; Cid, M. B.; García Ruano, J. L. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 2093-2097.

²⁴⁰ Con *N*-metilmaleimida como dienófilo: Carreño, M. C.; Cid, M. B.; Colobert, F.; García Ruano, J. L.; Solladié, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 5, 1439-1442. Un proceso similar fue posteriormente observado cuando se empleaban *N*-fenilmaleimidias como dienófilos: Pindur, U.; Lutz, G.; Rogge, M. *J. Het. Chem.* **1995**, 32, 201-206.

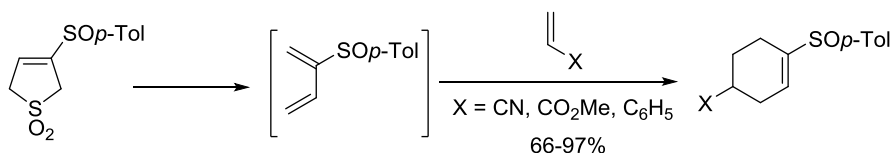
²⁴¹ Blasco, S.; Carreño, M. C.; Cid, M. B.; García Ruano, J. L. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 7, 3473-3477.

²⁴² Arribas, C.; Carreño, M. C.; Cid, M. B.; García Ruano, J. L.; Santos, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1405-1408.

V.2.2 Diels-Alder intermolecular de 2-sulfinil dienos ópticamente puros.

El primer ejemplo publicado en relación a la reactividad Diels-Alder de 2-sulfinil dienos se debe a Inomata y col. en 1978.²⁴³ En este primer ejemplo se describe la cicloadición [4+2] del sulfinil butadieno racémico preparado por calefacción de 3-*p*-tolilsulfinil-3-sulfoleno. El dieno se hizo reaccionar *in situ* con diferentes dienófilos, obteniéndose en todos los casos los cicloaductos con buenos rendimientos (Esquema 149).

Esquema 149



Tras este primer trabajo de Inomata y col. en 1978, no vuelven a aparecer en la bibliografía estudios relacionados con el uso de 2-sulfinil dienos en reacciones de Diels-Alder hasta a partir 1993 con los trabajos de Aversa y Jones, que llevaron a cabo un estudio de la cicloadición Diels-Alder de *E*-3-alkilsulfinil-1-metoxi-butadienos²⁴⁴ con acrilato de metilo en presencia de diferentes ácidos de Lewis (Esquema 150).^{245, 233} Estos estudios permitieron determinar que, independientemente de la configuración del azufre y de los grupos quirales unidos al mismo, para todos los casos se obtenían mezclas de cuatro isómeros con baja selectividad *endo/exo* y baja selectividad π -facial, cuando la reacción se llevaba a cabo en ausencia de catalizador. Sin embargo, la utilización de ácidos de Lewis provocó un aumento significativo de la selectividad *endo* y π -facial, obteniéndose los mejores resultados con ZnCl_2 y LiClO_4 .

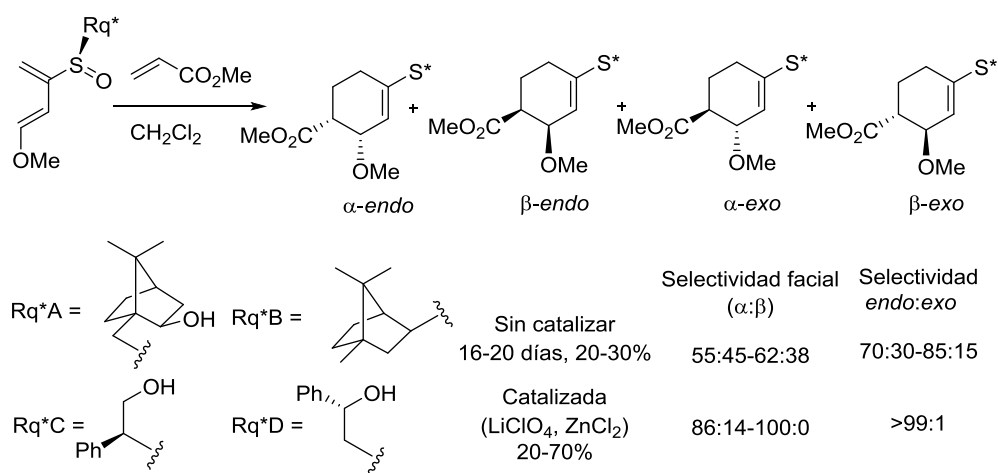
²⁴³ Inomata, K.; Kinoshita, H.; Takemoto, H.; Murata, Y.; Kotake, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1978**, *51*, 3341-3344.

²⁴⁴ Para la síntesis de alkilsulfinil-1-metoxi-butadienos a partir de 10-mercaptoisoborneol, ver: Aversa, M. C.; Bonaccorsi, P.; Giannetto, P.; Jafari, S. M. A.; Jones, D. N. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 701-704.

²⁴⁵ (a) Adams, H.; Jones, D. N.; Aversa, M. C.; Bonaccorsi, P.; Giannetto, P. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6481-6484. (b) Aversa, M. C.; Bonaccorsi, P.; Giannetto, P.; Jones, D. N. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 805-808. (c) Aversa, M. C.; Barattucci, A.; Bonaccorsi, P.; Giannetto, P.; Jones, D. N. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4376-4384. (d) Aversa, M. C.; Barattucci, A.; Bonaccorsi, P.; Giannetto, P.; Panzalorto, M.; Rizzo, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1577-1587.

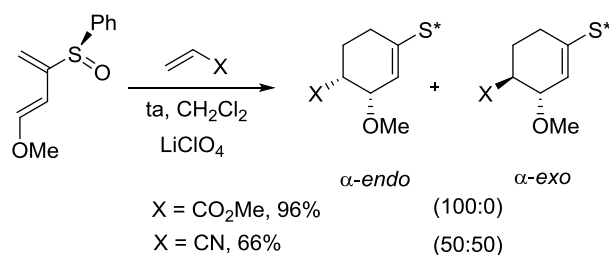
²³³ (e) Aversa, M. C.; Barattucci, A.; Bonaccorsi, P.; Giannetto, P. *ARKIVOC* **2002**, *11*, 79-98.

Esquema 150



Jones y col. llevaron a cabo un estudio análogo para este mismo tipo de dienófilos acíclicos pero en este caso utilizando fenilsulfinil derivados (Esquema 151).²⁴⁶ Cuando emplearon acrilato de metilo como dienófilo, obtuvieron resultados similares a los de Aversa para el proceso catalizado. Para el caso de acrilonitrilo, se observaba sin embargo una ausencia total de la selectividad *endo/exo*, lo que evidenciaba la importancia del grupo carbonilo del dienófilo en el control estereoquímico del proceso.

Esquema 151

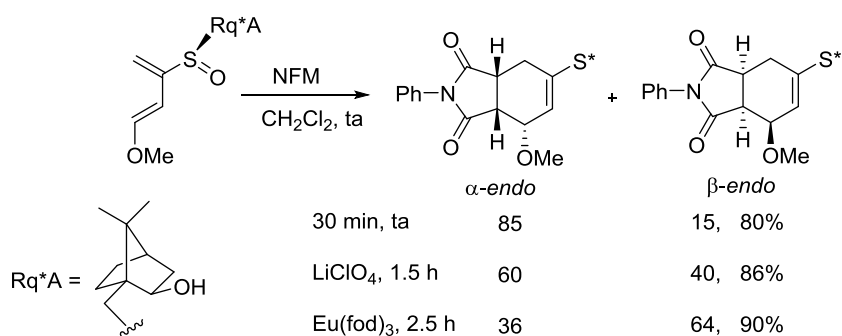


También Aversa y col. estudiaron el proceso con otros dienófilos cíclicos más reactivos tipo maleimida, para los que encontraron una elevada selectividad *endo* y π -facial.²⁴⁷ En este caso, la utilización de ácidos de Lewis provocaba una disminución de la selectividad que incluso se invertía cuando se empleaban ácidos muy voluminosos (Esquema 152).

²⁴⁶ Adams, H.; Anderson, J. C.; Bell, R.; Jones, D. N.; Peel, M. R.; Tomkinson, N. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 3967-3973.

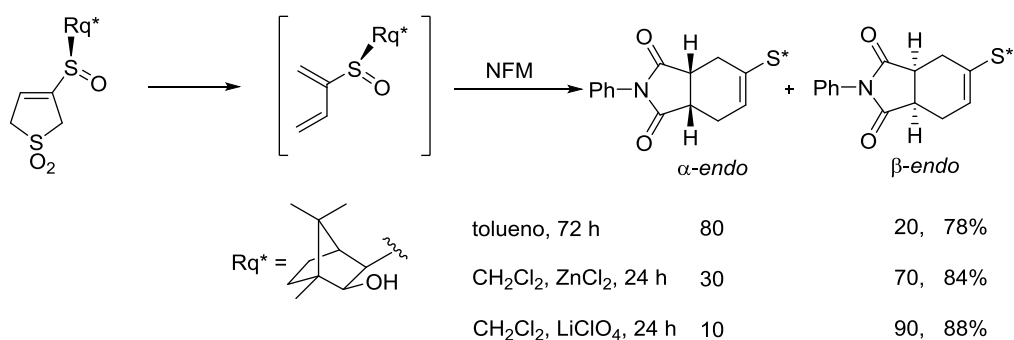
²⁴⁷ Aversa, M. C.; Barattucci, A.; Bonaccorsi, P.; Giannetto, P.; Nicoló, F.; Rizzo, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 3907-3917.

Esquema 152



Yang y col. llevaron a cabo un estudio similar al de Aversa con 2-alkilsulfinil butadienos generados *in situ* por calefacción de los 3-sulfinil-3-sulfolenos (Esquema 153).²⁴⁸ Cuando empleaban *N*-fenilmaleimida (NFM) como dienófilo, tanto en condiciones térmicas como catalizadas obtuvieron de forma exclusiva los aductos *endo* pero con selectividad π -facial moderada. Para estos dienos, la selectividad π -facial se invertía en presencia de ácidos de Lewis independientemente del volumen de los mismos, a diferencia de lo observado por Aversa.

Esquema 153

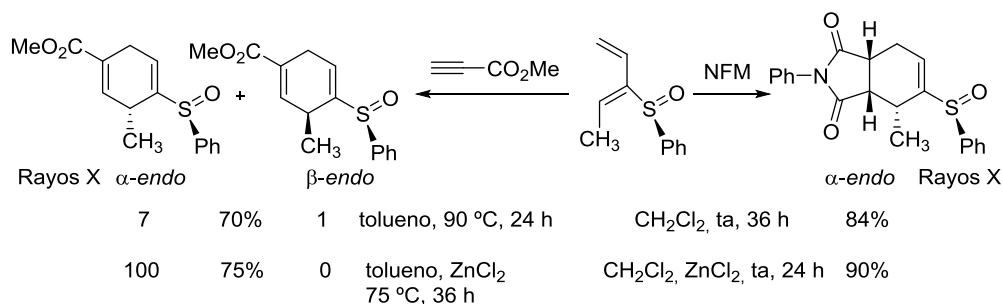


En un trabajo posterior pero íntimamente relacionado, Chou y col. utilizaron 1-alkil-2-fenilsulfinil butadienos, sintetizados a partir de 3-sulfinil-3-sulfolenos, con propiolato de metilo y con *N*-fenilmaleimida (Esquema 154).⁷⁰ La *N*-fenilmaleimida, condujo a un único isómero tanto en condiciones catalizadas como térmicas, mientras que el propiolato de metilo en condiciones térmicas conducía a una mezcla de isómeros y mediante catálisis por ZnCl₂ conducía a un único isómero con total selectividad.

²⁴⁸ Yang, T.-K.; Chu, H.-Y.; Lee, D.-S.; Jiang, J.-Z.; Chou, T.-S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4537-4540.

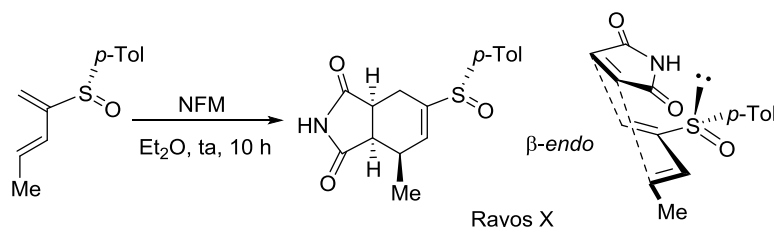
⁷⁰ Chou, S.-S. P.; Liang, P.-W. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 4865-4870.

Esquema 154



En un estudio similar, Maignan y col. llevaron a cabo la reacción entre el *E*-(*R*_S)-2-(*p*-tolilsulfinil)-1,3-pentadieno y maleimida (Esquema 155),²⁴⁹ que condujo a único isómero resultante de la aproximación *endo* del dienófilo, por la cara menos impedida del dieno, tal y como pudo comprobarse por difracción de rayos X. Estos autores, fueron los primeros en publicar una síntesis total de un producto natural empleando 2-sulfinil dienos en una reacción de Diels-Alder, concretamente del éter de Karahana.²⁵⁰

Esquema 155



A modo de conclusión, tal y como puede verse en los trabajos publicados en relación al uso de 2-sulfinil dienos en reacciones de Diels-Alder intermoleculares, la selectividad π -facial del proceso se ve claramente influida por una serie de factores, no siendo esta únicamente controlada por la configuración del sulfóxido en la mayoría de casos. Factores como el sustituyente del azufre en el sulfóxido, los requerimientos estéricos del dienófilo, los sustituyentes del dieno y el empleo o no de catalizadores, tienen importantes efectos en la selectividad del proceso.²⁵¹

²⁴⁹ (a) Gosselin, P.; Bonfand, E.; Hayes, P.; Retoux, R.; Maignan, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 781-784. (b) Gosselin, P.; Bonfand, E.; Maignan, C. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 904-9052.

²⁵⁰ Gosselin, P.; Bonfand, E.; Maignan, C. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 9049-9052.

²⁵¹ **Para un estudio de los factores que afectan a la selectividad de la reacción de Diels-Alder con 2-sulfinil dienos, ver:** Aversa, M. C.; Barattucci, A.; Bonaccorsi, P.; Faggi, C.; Gacs-Baitz, E.; Marrocchi, A.; Minuti, L.; Taticchi, A. *Tetrahedron* **2005**, 61, 7719-7726.

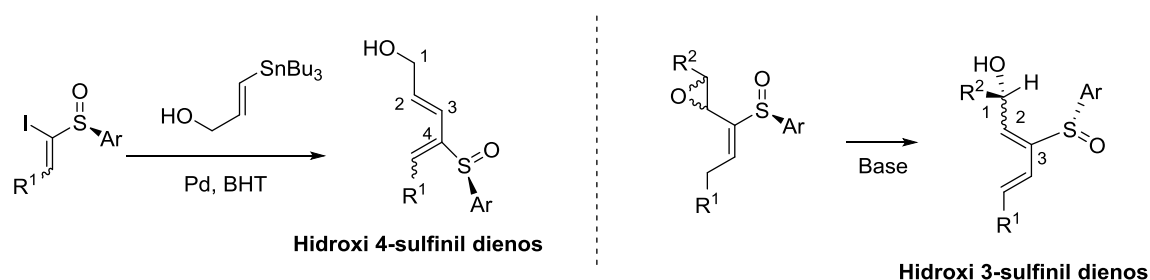
¹⁷ (a) Fernández de la Pradilla, R.; Montero, C.; Viso, A. *Chem. Commun.* **1998**, 409-410. (c) Fernández de la Pradilla, R.; Montero, C.; Tortosa, M.; Viso, A. *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 5136-5145.

V.3 ANTECEDENTES DEL GRUPO.

En vista de la escasez de ejemplos del empleo de sulfinil dienos enantiopuros en reacciones de Diels-Alder y debido a que nuestro grupo había desarrollado con anterioridad metodologías altamente eficientes y generales para la síntesis de este tipo de dienos, se decidió llevar a cabo un estudio en profundidad de su reactividad en reacciones de Diels-Alder intermoleculares.^{17a,c} En primer lugar, mencionar brevemente que nuestro grupo había desarrollado dos metodologías diferentes que permitían acceder de forma enantioselectiva a sulfinil dienos regioisoméricos con diferentes grados y tipos de sustitución. Para poder diferenciar los dos tipos de sulfinil dienos mencionados en este capítulo, hemos considerado la posición del grupo sulfinilo con respecto al grupo hidroxilo. Así, hablaremos de hidroxi 3-sulfinil dienos y de hidroxi 4-sulfinil dienos, según la numeración del butadieno (Esquema 156).

De forma esquemática, las metodologías desarrolladas por nuestro grupo se detallan en el Esquema 156: los hidroxi 3-sulfinil dienos²²³ podían ser preparados por apertura en medio básico de los correspondientes epoxi vinil sulfóxidos enantiopuros,²⁵² mientras que los hidroxi 4-sulfinil dienos²⁰ podían ser preparados por reacción de acoplamiento de Stille entre los yodo vinil sulfóxidos y los correspondientes estannanos.

Esquema 156



Para ambos tipos de dienos se estudió la generalidad de la reacción de Diels-Alder intermolecular con diferentes dienófilos cambiando tanto la sustitución en el dieno, como la sustitución en el sulfóxido, como la estereoquímica de los dobles enlaces del dieno. A continuación se procede a detallar los resultados más relevantes de estos estudios.

²²³ Fernández de la Pradilla, R.; Martínez, M. V.; Montero, C.; Viso, A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 7773-7776.

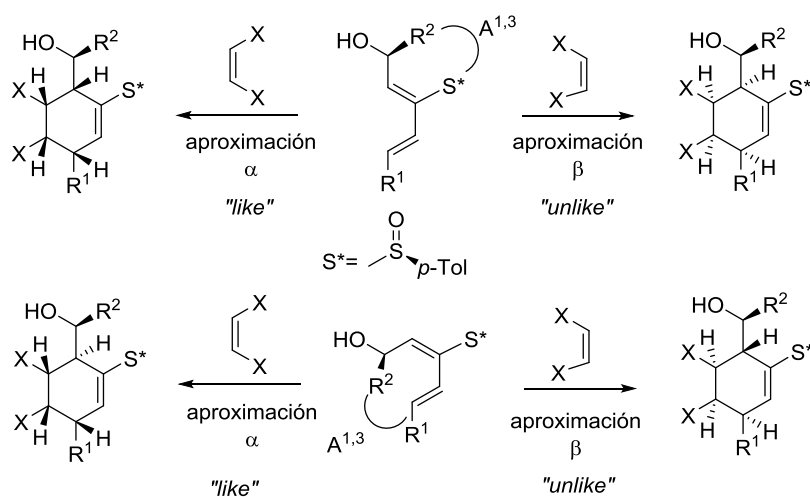
²⁵² a) Marino, J. P.; Anna, L. J.; Fernández de la Pradilla, R.; Martínez, M. V.; Montero, C.; Viso, A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8031-8034. (b) Marino, J. P.; Anna, L. J.; Fernández de la Pradilla, R.; Martínez, M. V.; Montero, C.; Viso, A. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 6462-6473.

²⁰ (a) Paley, R. S.; Weers, H. L.; Fernández, P.; Fernández de la Pradilla, R.; Castro, S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 21, 3605-3608. (b) Paley, R. S.; de Dios, A.; Estroff, L. A.; Lafontaine, J. A.; Montero, C.; McCulley, D. J.; Rubio, M. B.; Ventura, M. P.; Weers, H. L.; Fernández de la Pradilla, R.; Castro, S.; Dorado, R.; Morente, M. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6326-6343.

V.3.1 Diels-Alder intermolecular de hidroxi 3-sulfinil dienos.

El estudio de la reactividad de este tipo de dienos en la reacción de Diels-Alder intermolecular resultaba especialmente interesante, ya que estos sustratos contaban con dos elementos de estereocontrol, el centro alílico y el grupo sulfinilo. Tal y como puede deducirse de los ejemplos previos de la literatura antes mencionados, ambos centros de estereocontrol se encuentran en posiciones claves del dieno e incluso por sí mismos habían demostrado dar lugar un alto grado de control de la selectividad π -facial del proceso. El estudio que se planteó por nuestro grupo de investigación, permitiría determinar la competencia por el control π -facial en la aproximación del dienófilo. Por otro lado resultaba interesante evaluar si la selectividad del proceso podría verse incrementada por efectos sinérgicos entre ambos centros, debido a la existencia de una restricción conformational en torno al grupo hidroxilo impuesta por la tensión alílica $A^{1,3}$ con el sulfóxido o con el doble enlace en la conformación reactiva del dieno (*s-cis*), (Esquema 157).²⁵³

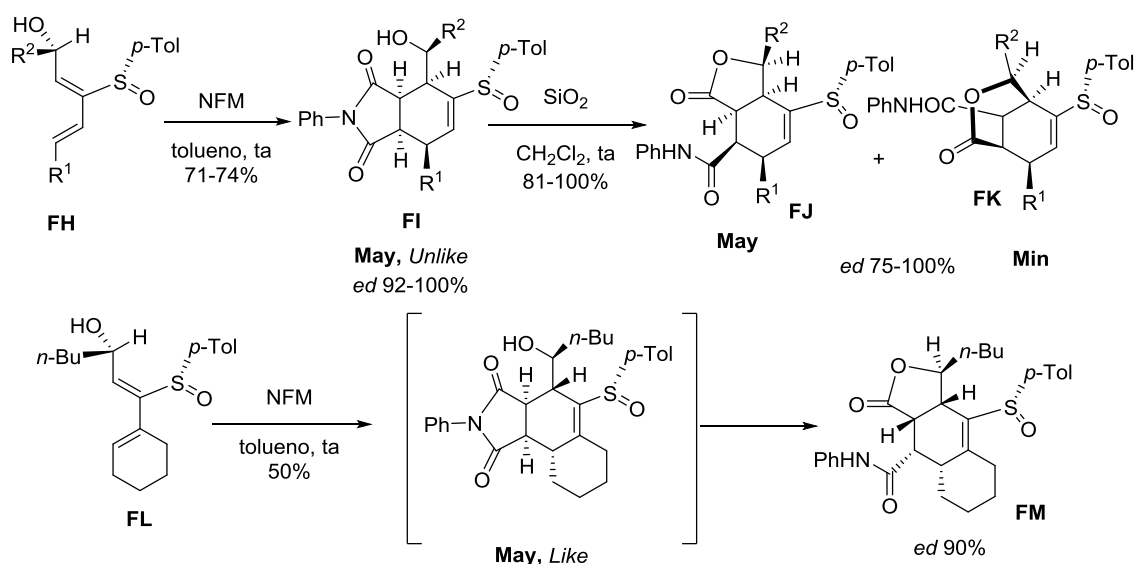
Esquema 157



Los primeros ejemplos estudiados se llevaron a cabo con *N*-fenilmaleimida (NFM) y los resultados más relevantes se muestran en el Esquema 158, observándose que los cicloaductos presentaban una tendencia espontánea a lactonizar, prueba de su intrínseca inestabilidad.

²⁵³ Para una revisión sobre la utilización de la tensión alílica 1,3 como elemento de estereocontrol, ver: Hoffman, R. W. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1841-1860.

Esquema 158

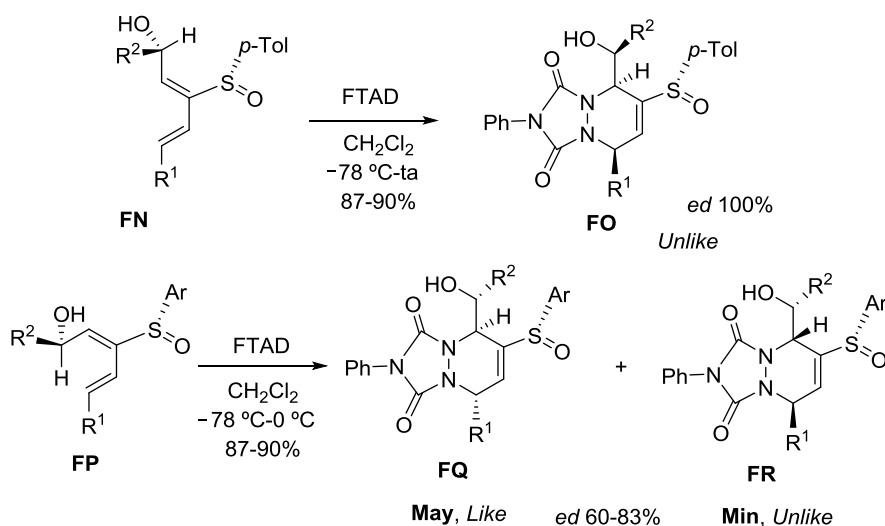


La observación quizá más interesante es la diferencia de selectividad encontrada para los hidroxi-3-sulfinil dienos tipo **FH** y **FL**. La cicloadición de los dienos tipo **FH** transcurre con una selectividad π -facial *endo* pero por aproximación del dienófilo por la cara β , dando lugar a los cicloaductos *unlike* de forma mayoritaria. Sin embargo, para el sustrato **FL**, se obtiene de forma mayoritaria la lactona **FM**, que es la proveniente del cicloaducto *like* (aproximación α -*endo*). Esta diferencia de selectividad pudo ser explicada debido a que a la presencia de un sustituyente extra en el dieno en *cis* al sulfonilo en **FL**, daba lugar a un cambio conformacional en el entorno del sulfóxido. Los modelos estereoquímicos empleados para la racionalización de resultados, indicaban que en los sistemas **FH**, ambos grupos estereodirectores se encontraban en disposición *no cooperante*, mientras que en los sistemas **FL**, debido al cambio conformacional, se dispondrían en situación *cooperante*. En cualquiera de los casos, lo que quedaba demostrado es que el control de la selectividad π -facial estaba ejercido por el sulfóxido en lugar de por el centro alílico.

El estudio se extendió al empleo de otros dienófilos como la 4-fenil-1,2,4-triazolín-3,5-diona (FTAD).²⁵⁴ Los resultados más relevantes se muestran en el Esquema 159 y lo más destacable es que la reacción resultaba compatible tanto con dienos *E/Z* como con dienos *E/E*, siendo estos últimos menos reactivos en reacciones de Diels-Alder. Esto podría explicarse debido a la mayor reactividad de la FTAD como dienófilo en comparación con la NFM.

²⁵⁴ **Reactivo de Cookson:** Cookson, R. C.; Gilani, S. S. H.; Stevens, I. D. R. *J. Chem. Soc.* **1967**, 1905-1909.

Esquema 159



En cuanto a la selectividad del proceso, se observan diferencias notables entre los dienos *E/Z* y los dienos *E/E*. Para los dienos *E/Z* **FN**, se obtiene de forma exclusiva un único diastereómero **FO** procedente de la aproximación β -endo (*unlike*), al igual que lo observado para la NFM. Para los dienos *E/E* **FP**, la selectividad resultó ser ligeramente menor que para los dienos *E/Z* y sobre todo opuesta, es decir que se obtenía como mayoritario el cicloaducto **FQ** proveniente de la aproximación α -endo (*like*). Las diferencias de selectividad encontradas entre los sulfinil dienos *E/Z* y los sulfinil dienos *E/E*, se racionalizaron mediante modelos estereoquímicos que sugerían que así como en los sulfinil dienos *E/Z*, ambos elementos de estereocontrol estarían en disposición *no cooperante*, en los sulfinil dienos *E/E* ambos centros estereodirectores parecen estar en disposición *cooperante*.²⁵⁵

V.3.2 Diels-Alder intermolecular de hidroxí 4-sulfinil dienos.

Nuestro grupo llevó a cabo un estudio similar para hidroxí 4-sulfinil dienos, que sólo presentaban un centro estereogénico, el grupo sulfóxido, y por ello donde la selectividad π -facial estaría únicamente controlada por la influencia de la configuración de este grupo.

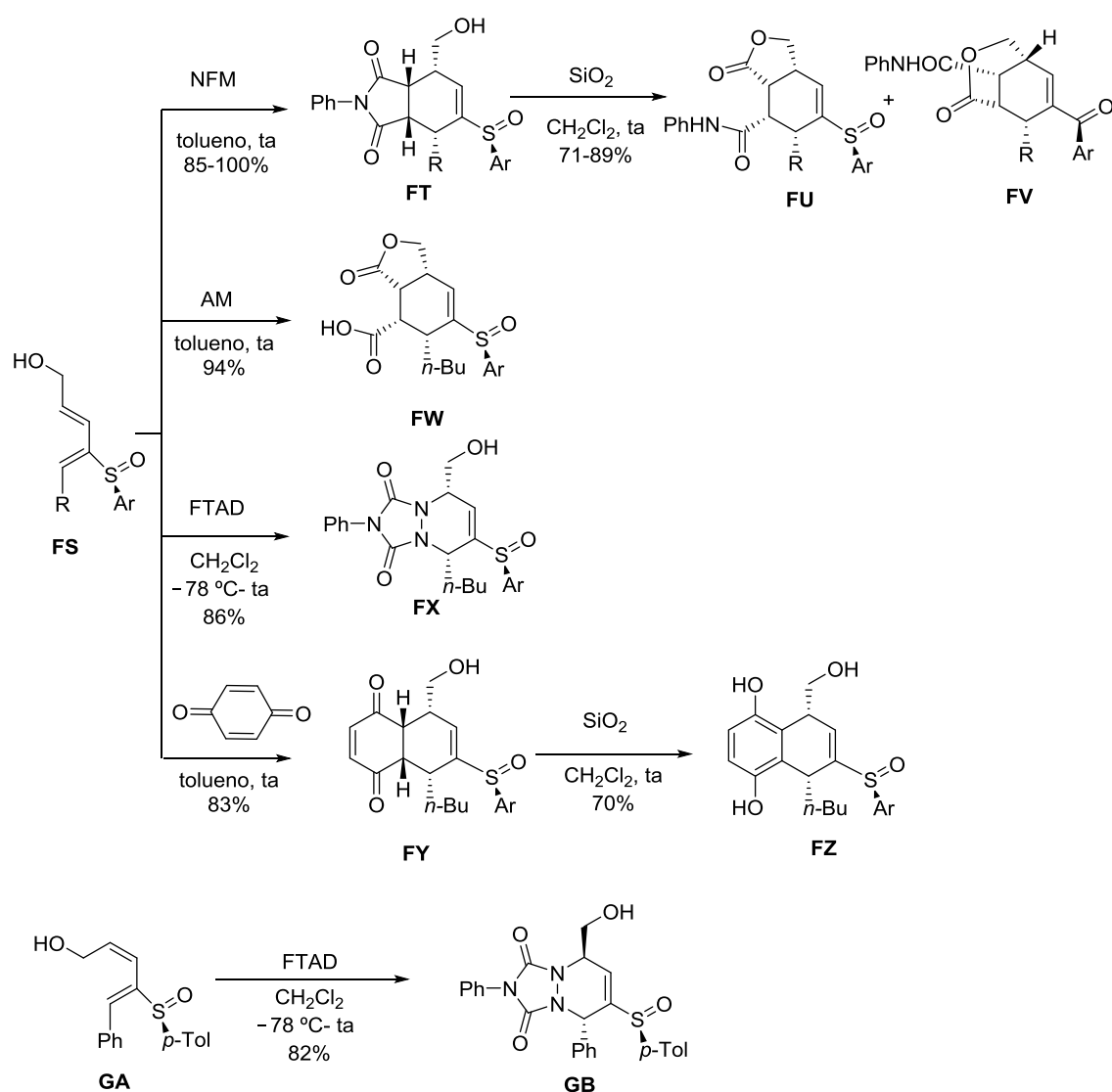
En primer lugar, se estudió la reactividad con diferentes dienófilos cíclicos (*N*-fenilmaleimida o NFM, 4-fenil-1,2,4-triazolín-3,5-diona o FTAD, anhídrido maleico o AM, y *p*-benzoquinona) (Esquema 160) y se encontró que la reacción era compatible con una amplia gama de ellos. También cabría destacar que, salvo para el caso de anhídrido maleico (AM), los cicloaductos provenientes de la reacción con NFM y FTAD no tienen tendencia intrínseca a

²⁵⁵ Para la FTAD no se descarta otra posible forma de racionalización de los resultados ya que para estos dienófilos, otros autores han propuesto mecanismos no concertados que también podrían explicar la menor selectividad: (a) Jensen, F.; Foote, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6376-6385. (b) Chennan, E. L.; Earlywine, A. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7104-7110. (c) Chen, J. S.; Houk, K. N.; Foote, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12303-12309.

lactonizar, lo cual indica que son por lo general estables. Sin embargo, por tratamiento con gel de sílice es posible promover la lactonización de los cicloaductos de la reacción con NFM, de forma que se podía tener acceso a carbonilos diferenciados. Por otro lado, fue posible llevar a cabo la reacción con dienos de geometría *Z* en el doble enlace alílico (dieno *Z/Z*), pero sólo con FTAD como dienófilo, posiblemente debido a la mayor reactividad del mismo.

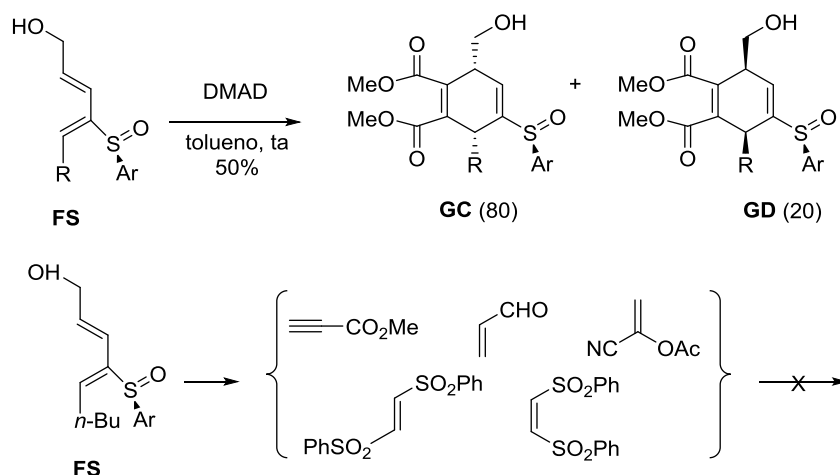
En cuanto a la selectividad, cabría destacar que para todos los casos evaluados con dienófilos cíclicos, se obtiene un único cicloaducto, que es el correspondiente a la aproximación α -endo. La selectividad π -facial por tanto, es total para estos sistemas y totalmente controlada por el sulfóxido.

Esquema 160



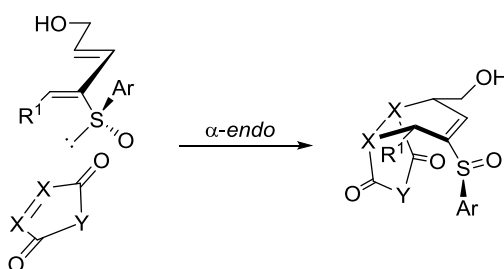
Por otro lado, se evaluó la reactividad de los hidroxi 4-sulfinil dienos con dienófilos acíclicos, pero en este caso los resultados no fueron en general buenos. De hecho, la reacción fue sólo compatible con DMAD y la selectividad se redujo notablemente (Esquema 161).

Esquema 161



Los resultados estereoquímicos obtenidos para los hidroxi 4-sulfinil dienos, se racionalizaron asumiendo que en la conformación *S-cis* reactiva del dieno, el par de electrones del azufre se dispondría *cis* coplanar al doble enlace C=C del dieno. Para esta conformación, el dienófilo pobre en electrones se aproximaría por la cara estéricamente menos impedida, cara *anti* al grupo Ar del sulfóxido, que es a su vez la de mayor densidad electrónica (Figura 25).

Figura 25



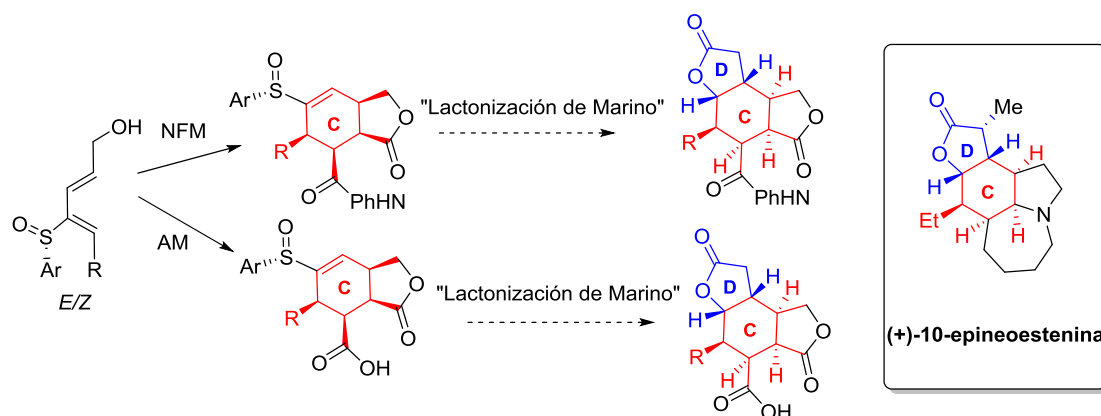
Una vez detallados aquellos resultados más relevantes obtenidos por nuestro grupo de investigación en relación a la reactividad Diels-Alder intermolecular de sulfinil dienos enantiopuros, procederemos a exponer los objetivos del presente capítulo.

V.4 OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO.

El objetivo principal que se perseguía en este trabajo, era la utilización de la metodología desarrollada en nuestro grupo en relación a la cicloadición de Diels-Alder intermolecular de sulfinil dienos para la síntesis de la (-)-Neoestenina. Concretamente, de los sulfinil dienos estudiados por nuestro grupo, los hidroxi 4-sulfinil dienos resultaban adecuados. Si nos fijamos

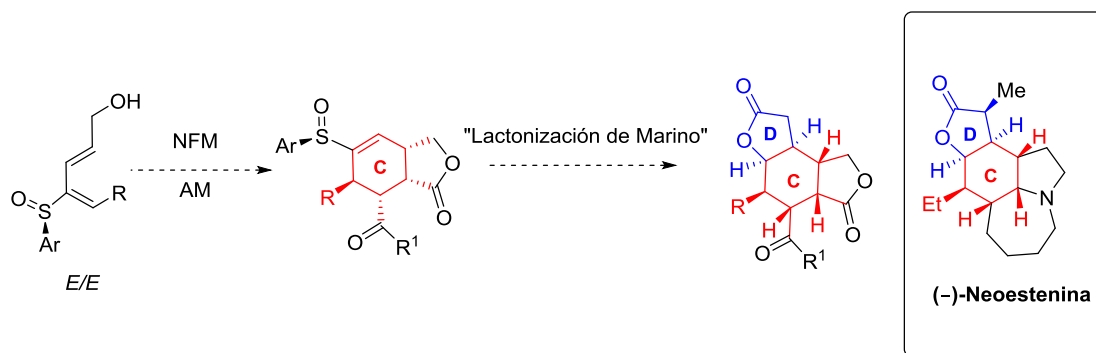
en el tipo de estructuras accesibles a partir de los hidroxi 4-sulfinil dienos *E/Z* por cicloadición Diels-Alder con *N*-fenilmaleimida (NFM) y anhídrido maleico (AM), podremos ver que la metodología nos permite formar al anillo básico estructural de la (+)-10-epineoestenina (anillo C), con la estereoquímica relativa adecuada en todos sus centros y con elevada selectividad (Esquema 162). La lactona presente en el producto natural (anillo D), provendría de una posterior lactonización de Marino⁹⁴ del vinil sulfóxido presente en el cicloaducto con diclorocetena.

Esquema 162



Ahora bien, si quiéramos emplear la metodología en la síntesis del producto natural (-)-Neoestenina, con la configuración absoluta y estereoquímica relativa de todos sus centros deseadas, en primer lugar deberíamos partir del hidroxi 4-sulfinil dieno con la configuración opuesta en el sulfóxido, y en segundo lugar deberíamos ser capaces de llevar a cabo la reacción de cicloadición con los dienos de geometría *E/E*, ya que estos conducirían a la estereoquímica deseada en C-10 en el producto natural (Esquema 163).

Esquema 163

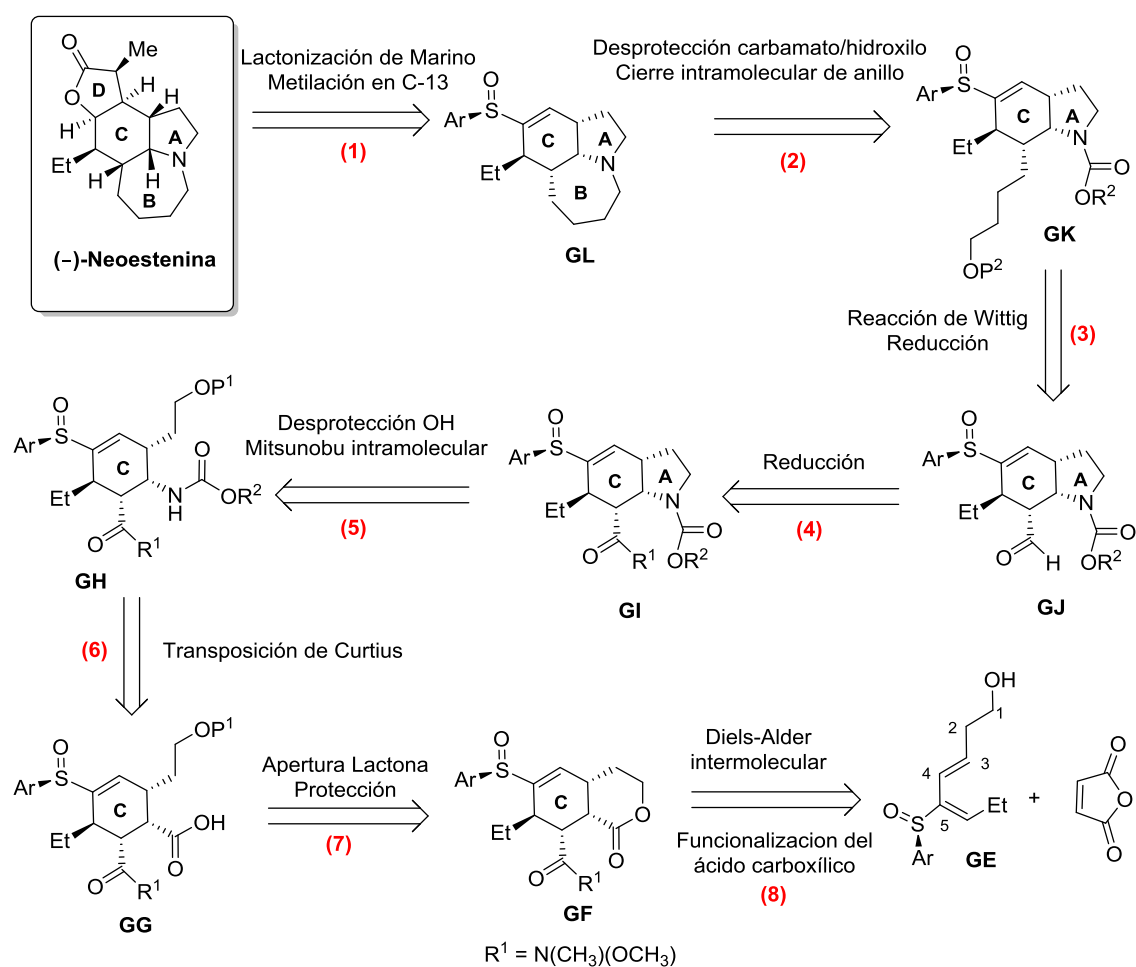


⁹⁴ (a) Marino, J. P.; Neisser, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7687-7689. (b) Marino, J. P.; Perez, A. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7643-7644.

El cambio de configuración absoluta del sulfóxido en principio no habría de plantear ningún problema, ya tan sólo supondría iniciar la secuencia de síntesis a partir del sulfinato de mentilo de configuración opuesta. Sin embargo, el empleo de dienos de geometría *E/E*, nunca había sido estudiado en la reacción de cicloadición de Diels-Alder intermolecular por nuestro grupo. Este tipo de dienos son por lo general, mucho menos reactivos debido a la mayor dificultad del sistema para adoptar la confirmación *S-cis* reactiva. Es por ello, que este paso se nos planteaba como el primer reto en la síntesis de la (-)-Neoestenina.

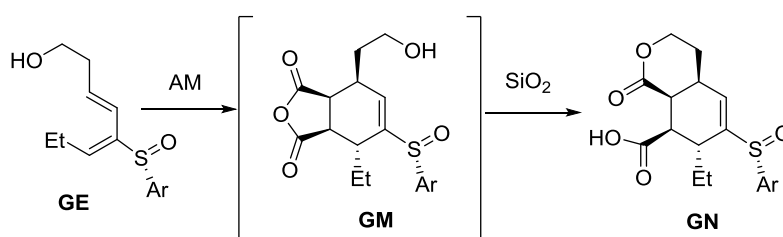
Habiendo descrito los pasos clave de la ruta sintética, que son aquellos mostrados en el Esquema 163, para la formación de los anillos C y D del alcaloide (-)-Neoestenina; en el Esquema 164 se detalla de forma global la propuesta retrosintética que se pretendía seguir en este trabajo para la síntesis del producto natural.

Esquema 164



- (1) Introducción de la lactona (anillo D) sobre el intermedio **GL** mediante una lactonización de Marino del vinil sulfóxido con diclorocetena, seguido de la introducción del metilo en C-13 mediante la estrategia descrita por Aube y col.¹⁶⁸
- (2) Obtención de **GL** desde **GK**, vía desprotección tanto del carbamato como del hidroxilo para un posterior cierre intramolecular del anillo B de 7 miembros del producto natural.
- (3) Introducción de la cadena de 4 carbonos en **GK** mediante una reacción de Wittig sobre el aldehído en **GJ**, seguida de una reducción del doble enlace.
- (4) Reducción de la amida de Weinreb en **GI** para dar lugar al aldehído en **GJ**.
- (5) Desprotección del hidroxilo en **GH** y reacción de Mitsunobu²⁵⁶ intramolecular para cerrar el anillo A en **GI**.
- (6) Transposición de Curtius sobre el ácido carboxílico en **GG** para introducir el nitrógeno directamente unido al anillo C en **GH**.
- (7) Formación de **GG** mediante apertura de la lactona en **GF** y protección del grupo hidroxilo de forma inmediata para evitar el cierre espontáneo de la misma.
- (8) Cicloadición Diels-Alder intermolecular entre el sulfinil dieno **GE** y anhídrido maleico para dar lugar al intermedio **GF**. A priori, con anhídrido maleico (AM), el cicloaducto evolucionaría espontáneamente hacia la lactona, al menos según lo observado para los hidroxí 4-sulfinil dienos. Para el sulfinil dieno **GE** con un carbono más en la cadena (por analogía con la nomenclatura previamente empleada, sería adecuado referirse al mismo como un hidroxí 5-sulfinil dieno) se esperaría lo mismo, pero de no ser así, se forzaría la lactonización por tratamiento con gel de sílice (Esquema 165). El ácido carboxílico sería protegido en principio como amida tipo Weinreb²⁵⁷ para su posterior transformación en aldehído (intermedio **GJ**).

Esquema 165



Considerando nuestra propuesta retrosintética y habiendo expuesto brevemente los pasos claves de la misma, nos propusimos los siguientes objetivos y plan de trabajo:

²⁵⁶ Para revisiones sobre la reacción de Mitsunobu, ver: (a) Hughes, D. L. *Org. Prep. Proced. Int.* **1996**, 28, 127-164. (b) But, T. Y. S.; Toy, P. H. *Chem. Asian J.* **2007**, 2, 1340-1355. (c) Dembinski, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2763-2772. (d) Kumara Swamy, K. C.; Bhuvan Kumar, N. N.; Balaraman, E.; Pavan Kumar, K. V. P. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 2551-2651. (e) Simon, K.; Hosztafi, S.; Makleit, S. *J. Heterocyclic Chem.* **1997**, 34, 349-365.

¹⁶⁸ Zeng, Y.; Aubé, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 6018-6024.

²⁵⁷ Para revisiones sobre la utilidad sintética de las amidas de Weinreb, ver: (a) Mentzel, M.; Hoffmann, H. M. R. *J. Prakt. Chem.* **1997**, 339, 517-524. (b) Singh, J.; Satyamurthi, N.; Aidhen, I. S. *J. Prakt. Chem.* **2000**, 342, 340-347.

A) **Ampliación del estudio de la reactividad Diels-Alder intermolecular de hidroxí 5-sulfinil dienos tanto *E/Z* como *E/E*.** En nuestro grupo nunca se había llevado a cabo la reacción de Diels-Alder con dienos *E/E* ni dienos *E/Z* que tuviesen un carbono más entre el grupo hidroxilo y el dieno. Si este tipo de dienos resultaban óptimos para llevar cabo la reacción con AM y NFM y su posterior lactonización era posible, permitiría el acceso a estructuras con dos anillos de 6 miembros fusionados y dos carbonilos diferenciados de forma directa.

B) **Puesta a punto de los pasos clave de la ruta de síntesis empleando los hidroxí 5-sulfinil dienos *E/Z*.** Los dienos con esta geometría permitirían la síntesis del epímero en C-10 de la (–)-Neoestenina. Si bien el objetivo principal de este trabajo era llevar a cabo la síntesis de la (–)-Neoestenina a partir de los dienos *E/E*, los dienos con geometría *E/Z* ya habían sido estudiados ampliamente por el grupo. Por ello, el empleo de estos dienos nos brindaba la posibilidad de evaluar por adelantado la idoneidad de la ruta de síntesis, mientras en paralelo se llevaba a cabo el estudio de reactividad de los hidroxí 5-sulfinil dienos *E/E*.

C) **Aproximación a la síntesis de la (–)-Neoestenina a partir de los hidroxí 5-sulfinil dienos *E/E*.** Una vez evaluada la reactividad de los dienos de esta geometría en la reacción de Diels-Alder intermolecular, y con la información obtenida a partir de los dienos *E/Z*, nos planteamos la síntesis de la (–)-Neoestenina mediante la ruta mostrada en el Esquema 164.

V.5 SÍNTESIS DE SUSTRATOS DE PARTIDA.

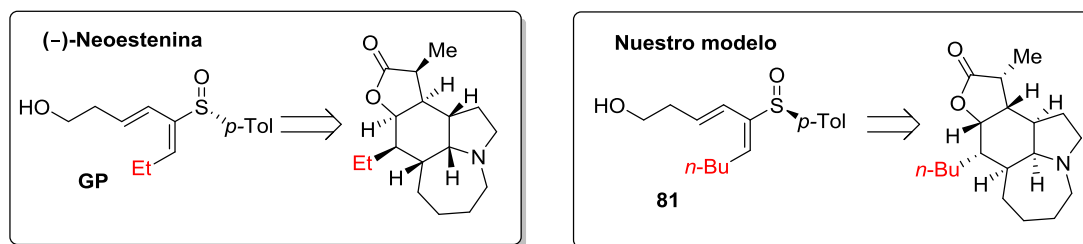
Para este estudio se seleccionaron los hidroxí 5-sulfinil dienos de geometrías *E/Z* y *E/E* mostrados en la Figura 26, ambos con un sustituyente *n*-Bu en la posición terminal del dieno.

Figura 26



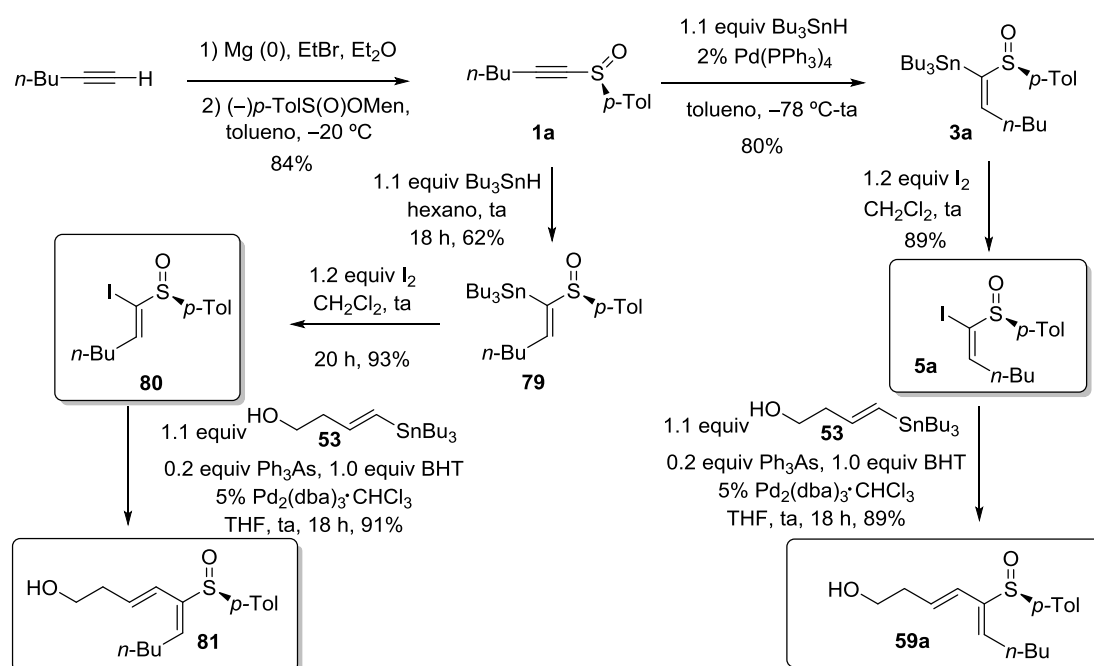
Al igual que en el capítulo 4, se decidió emplear como modelo el dieno con un sustituyente *n*-Bu en lugar de un sustituyente etilo, por sencillez operativa. Además, dado que cuando iniciamos este trabajo disponíamos del sulfinato de mentilo (sustrato de partida como se verá a continuación) de configuración *R* y no el de configuración *S*, que sería el realmente necesario para llevar a cabo la síntesis de la (–)-Neoestenina con la configuración absoluta deseada, decidimos llevar a cabo la ruta de síntesis enantiomérica como modelo (es decir la que resultaría en la (+)-Neoestenina como producto final). Si la ruta de síntesis propuesta resultaba adecuada, nos plantearíamos iniciar la síntesis con el dieno apropiado (Esquema 166).

Esquema 166



Los dienos de partida **59a** y **81**, se sintetizaron acorde a la metodología desarrollada por nuestro grupo en colaboración con Paley. La ruta para la síntesis del dieno **59a** se ha expuesto previamente en el capítulo 4, pero en el Esquema 167 se detalla de nuevo brevemente junto con la ruta de síntesis del sulfinil dieno **81** de geometría *E/E*. Ambos sulfinil dienos se sintetizaron a partir de 1-hexino, que fue transformado en el alquínil sulfóxido **1a** por formación del reactivo de Grignard y adición sobre sulfinato de mentilo. La ruta de síntesis hacia uno u otro dieno, diverge en la formación de los correspondiente estannanos a partir de **1a**. Para el sulfinil dieno **59a**, el vinil estannano **3a** de geometría *E* es sintetizado por hidroestannilación catalizada por paladio de **1a**; mientras que el vinil estannano **79** de geometría *Z*, es sintetizado por hidroestannilación no catalizada de **1a**. A partir de los estannanos con las diferentes geometrías, los sulfinil dienos **81** y **59a** se prepararon acorde a la metodología ampliamente descrita en esta tesis doctoral, previa síntesis de los yodo vinil sulfóxidos **80** y **5a** y posterior acoplamiento de Stille con el hidroxi vinil estannano **53**. La síntesis del hidroxi vinil estannano **53**, se detalló en el capítulo 4 (ver Esquema 124).

Esquema 167

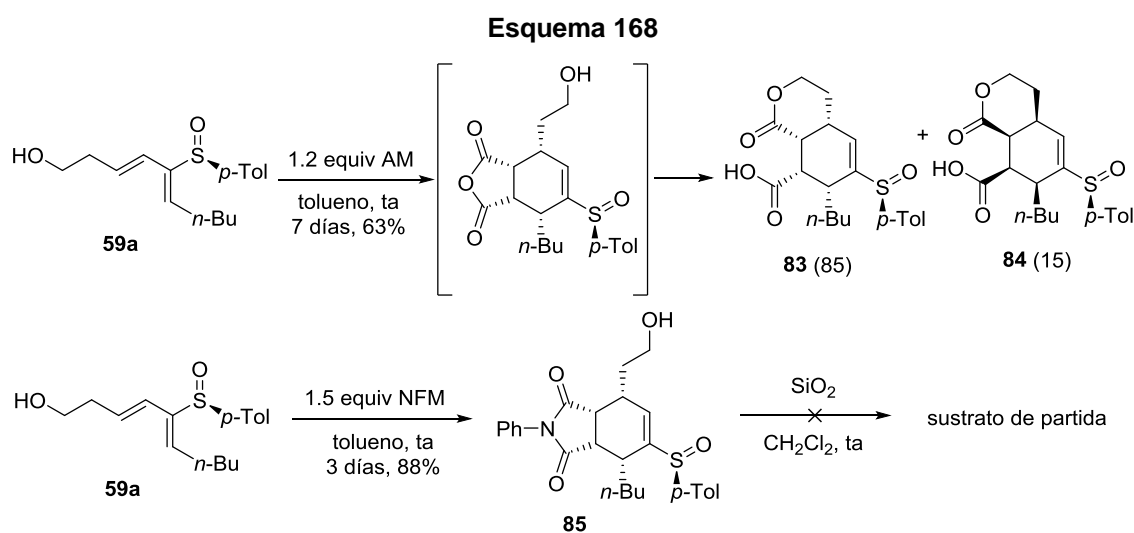


V.6 DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

Por coherencia con los objetivos y plan de trabajo expuestos con anterioridad, la discusión de resultados se ha estructurado en tres apartados.

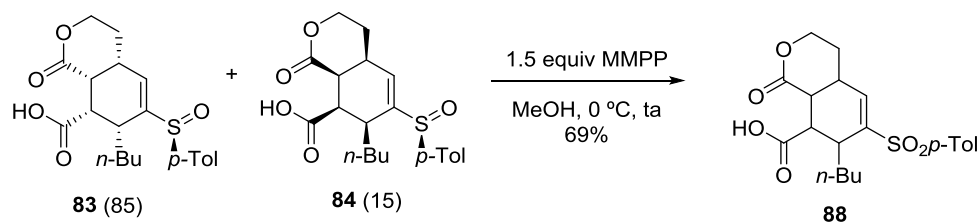
V.6.1 Ampliación del estudio de la reactividad Diels-Alder intermolecular de hidroxi 5-sulfinil dienos tanto *E/Z* como *E/E*.

Dado que para emplear la metodología del grupo en la síntesis de la (-)-Neoestenina se necesitaba llevar a cabo la reacción con los hidroxi 5-sulfinil dienos, nos planteamos como primer objetivo hacer un breve estudio de la reactividad de este tipo de dienos con diferentes dienófilos. Pensando en el objetivo último que se perseguía, los dienófilos para evaluar más interesantes eran aquellos que eran capaces de evolucionar a la lactona a partir de los cicloaductos. Por ello se eligieron en primer lugar el anhídrido maleico (AM) y la *N*-fenilmaleimida (NFM) y se estudió inicialmente la reacción con el hidroxi 5-sulfinil dieno **59a** (Esquema 168).



Cuando se empleaba anhídrido maleico (AM) se obtenían directamente las lactonas resultantes de la apertura del anhídrido **83** y **84** (el cicloaducto intermedio no pudo ser detectado). La selectividad π -facial en este caso (85:15) resultó ser ligeramente más baja que en el caso de los hidroxi 4-sulfinil dienos (ver Esquema 160). Para comprobar que se trataba efectivamente de diastereómeros faciales provenientes de la aproximación del dieno por la cara α -*endo* y β -*endo* respectivamente y no lactonas regioisoméricas obtenidas por apertura del anhídrido con uno u otro carbonilo, se llevó a cabo la oxidación a sulfona de la mezcla. La obtención de una única sulfona **88** como mezcla escalémica, evidenciaba que se trataba efectivamente de los diastereómeros faciales. (Esquema 169).

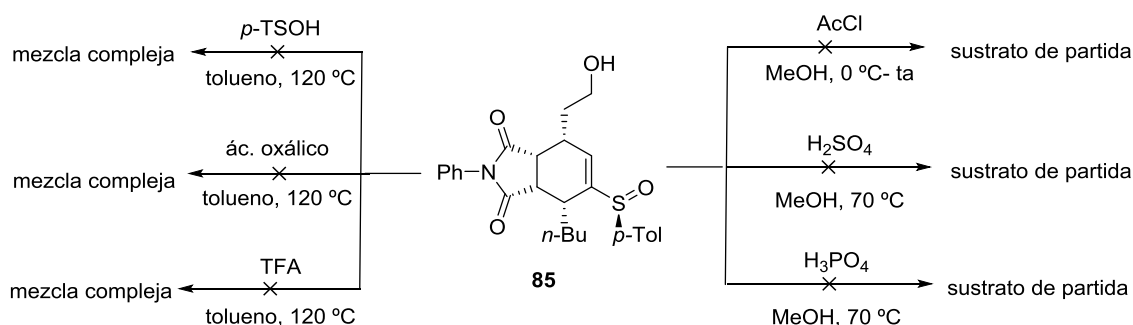
Esquema 169



Cuando se empleaba *N*-fenilmaleimida (NFM) como dienófilo (Esquema 168), se obtenía exclusivamente el cicloaducto **85** con total selectividad, al igual que en los casos evaluados de hidroxi 4-sulfinil dienos (ver Esquema 160). En este caso, el cicloaducto era estable y no se obtenía la lactona por apertura de la imida. Adicionalmente, observamos que a diferencia de los cicloaductos provenientes de los hidroxi 4-sulfinil dienos, el cicloaducto **85** no evolucionaba hacia la lactona en presencia de gel de sílice,

Decidimos entonces tratar de promover la formación de la lactona desde **85** empleando condiciones más drásticas (Esquema 170). Probamos en primera instancia la apertura en un medio ácido suave empleando cloruro de acetilo (AcCl) en metanol²⁵⁸ pero sólo recuperamos el cicloaducto de partida. Decidimos entonces probar con ácidos inorgánicos fuertes como ácido sulfúrico o ácido fosfórico en MeOH, pero incluso calentando a reflujo de metanol (70 °C), se obtenía el sustrato de partida inalterado. Probamos también ácidos orgánicos como el ácido *p*-toluensulfónico (*p*-TsOH), el ácido oxálico o el ácido trifluoroacético (TFA) a temperaturas más elevadas, pero en todos los casos se obtuvieron mezclas complejas de productos de descomposición no identificados.

Esquema 170

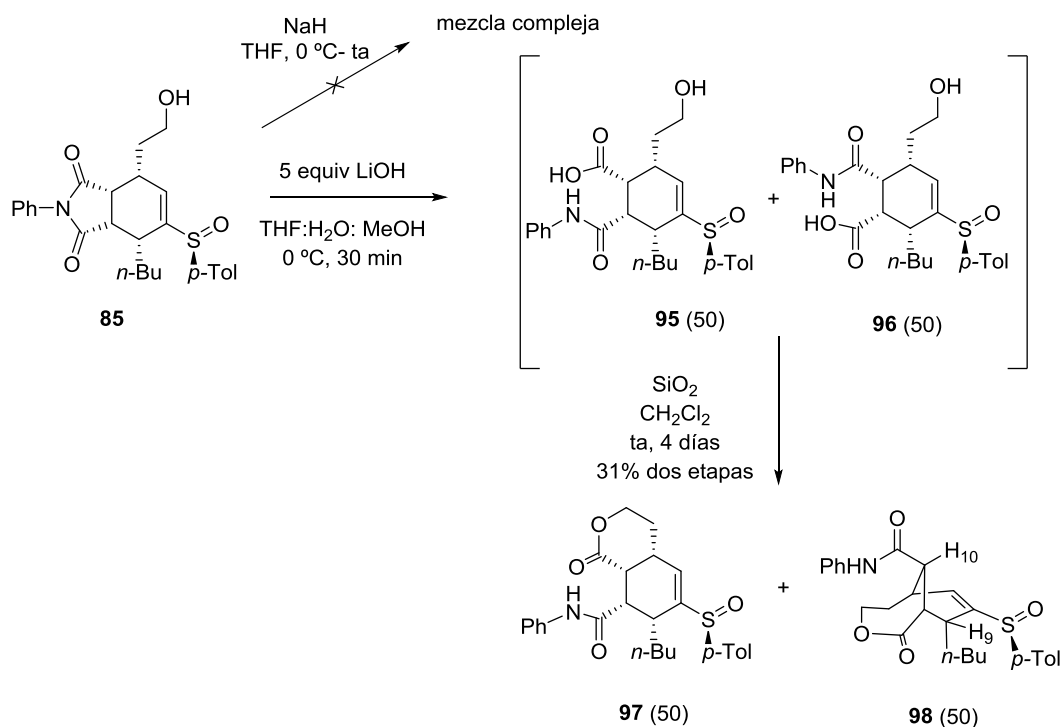


Pensamos entonces en probar en medio básico (Esquema 171). Con hidruro sódico, se obtuvo una mezcla compleja de productos no identificados. Sin embargo, el tratamiento de **85** con LiOH daba lugar a la apertura de la imida, pero de forma no selectiva generando **95** y **96** como mezcla 50:50. Aunque los productos **95** y **96** fueron detectables en el crudo de reacción por RMN, no resultaron estables a la purificación cromatográfica. Es por ello que se decidió

²⁵⁸ Nudelman, A.; Bechoa, Y.; Falb, E.; Fischea, B.; Wexler, B. A.; Nudelman, A. *Synth. Commun.* **1998**, 28, 471-474.

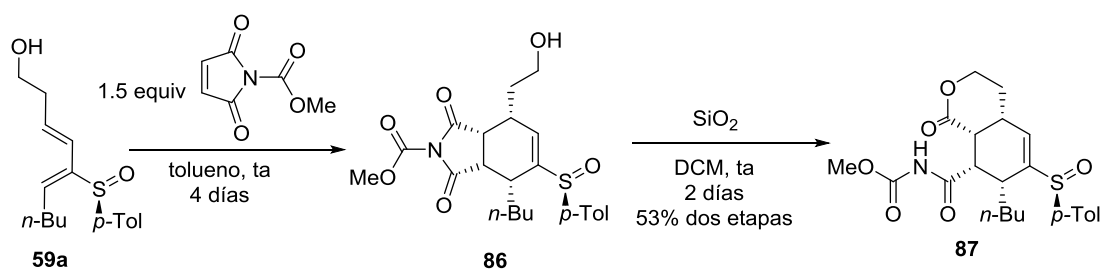
forzar la formación de las lactonas en el crudo directamente, por tratamiento del mismo con gel de sílice para dar lugar a **97** y **98** como una mezcla 50:50.

Esquema 171



En vista de las dificultades encontradas en la formación de la lactona a partir del cicloaducto proveniente de la reacción con *N*-fenilmaleimida y teniendo en cuenta la menor selectividad encontrada en el caso del anhídrido maleico, se decidió probar si otro tipo de maleimidas que fueran más lábiles daban lugar también a una selectividad total en la cicloadición. Es por ello que se decidió probar con el carbamato de metilo de la maleimida (Esquema 172), que condujo al cicloaducto **86** con total selectividad y cuya lactonización se pudo llevar a cabo mediante tratamiento con gel de sílice. Cabe destacar que en este caso, tan sólo se obtenía la lactona de 6 miembros proveniente de la apertura de la imida por el carbonilo más próximo.

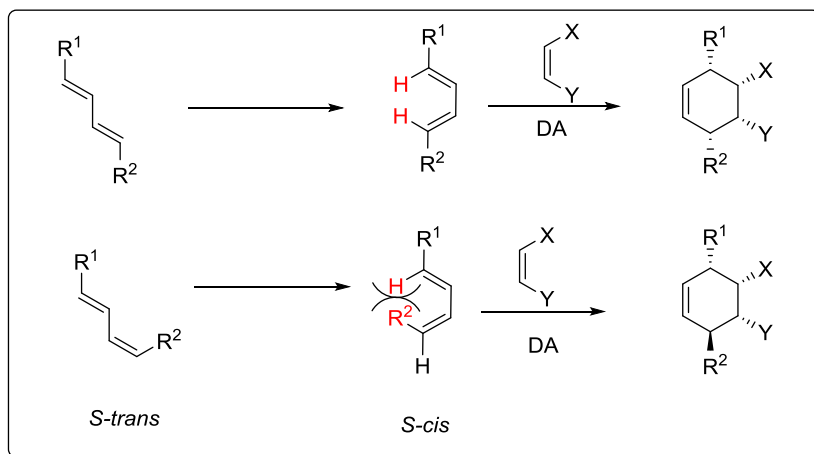
Esquema 172



En cuanto a los butadienos de geometría *E/E*, por lo general estos dienos presentan una reactividad baja en reacciones de Diels-Alder debido a las interacciones estéricas

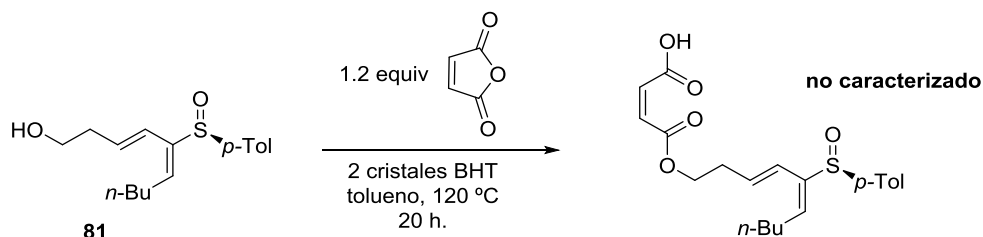
desestabilizantes entre el sustituyente terminal del dieno y el protón vinílico en la configuración *S-cis* reactiva (Figura 27). De hecho, hasta este momento nunca se había intentado en el grupo llevar a cabo la reacción con los dienos *E/E*.

Figura 27



En un primer intento, llevamos a cabo la reacción entre el dieno **81** y anhídrido maleico (Esquema 173) y observamos que la reacción no tenía lugar a temperatura ambiente. Sin embargo, forzando las condiciones lo que parecía obtenerse es el producto de apertura del anhídrido maleico por el grupo hidroxilo libre del dieno.

Esquema 173



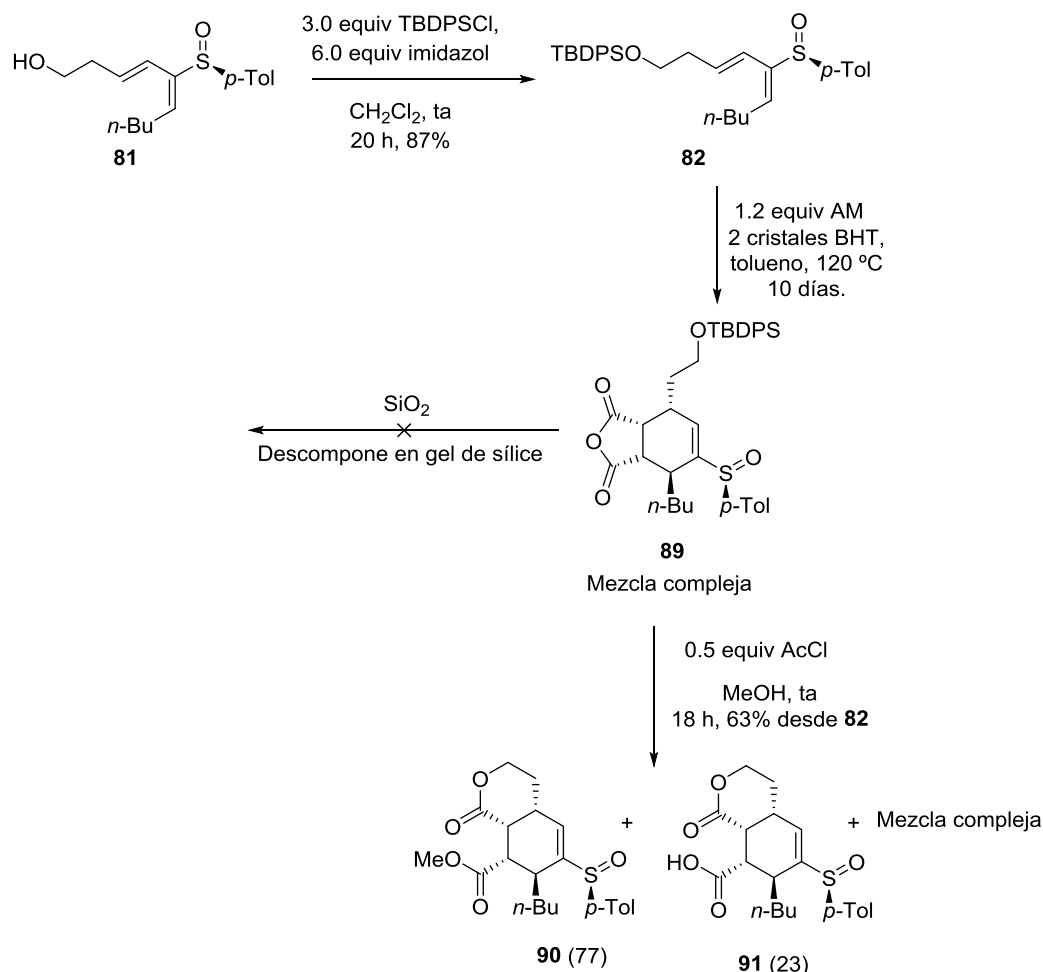
En vista de estos resultados, decidimos proteger el grupo hidroxilo y evaluar la reacción en las mismas condiciones para el dieno **82** (Esquema 174). En este caso, la reacción de cicloadición requirió del empleo de altas temperaturas y largos tiempos de reacción (10 días), lo cual indica claramente la menor reactividad de este tipo de dienos. Desafortunadamente, junto con el cicloaducto **89** se obtuvo una mezcla de productos no identificados. Estos subproductos no pudieron ser purificados ni caracterizados por la difícil separación y sobre todo porque el cicloaducto **89** resultaba inestable en gel de sílice y descomponía.

La imposibilidad de aislamiento de **89**, nos llevó a tratar de promover la lactonización en el mismo crudo de reacción. Dado que el producto no resultaba estable en gel de sílice, se optó por emplear otro medio ácido para llevar a cabo la lactonización. De todas las opciones disponibles, elegimos probar con cloruro de acetilo (AcCl) en metanol, ya que es conocido que

cuando cantidades subestequiométricas de AcCl son lentamente añadidas sobre metanol, se generan cantidades catalíticas de ácido clorhídrico, que han demostrado ser eficientes en formación de ésteres metílicos a partir de ácidos carboxílicos o la desprotección de aminas y alcoholes.²⁵⁸

Afortunadamente, el tratamiento del crudo de reacción con cloruro de acetilo en metanol, nos permitió acceder a las lactonas **90** y **91** con un rendimiento de 63% desde el dieno de partida **82**. No pudimos determinar la selectividad π -facial de la cicloadición, debido a la complejidad del crudo de reacción, pero conseguimos obtener las lactonas **90** y **91** puras.

Esquema 174



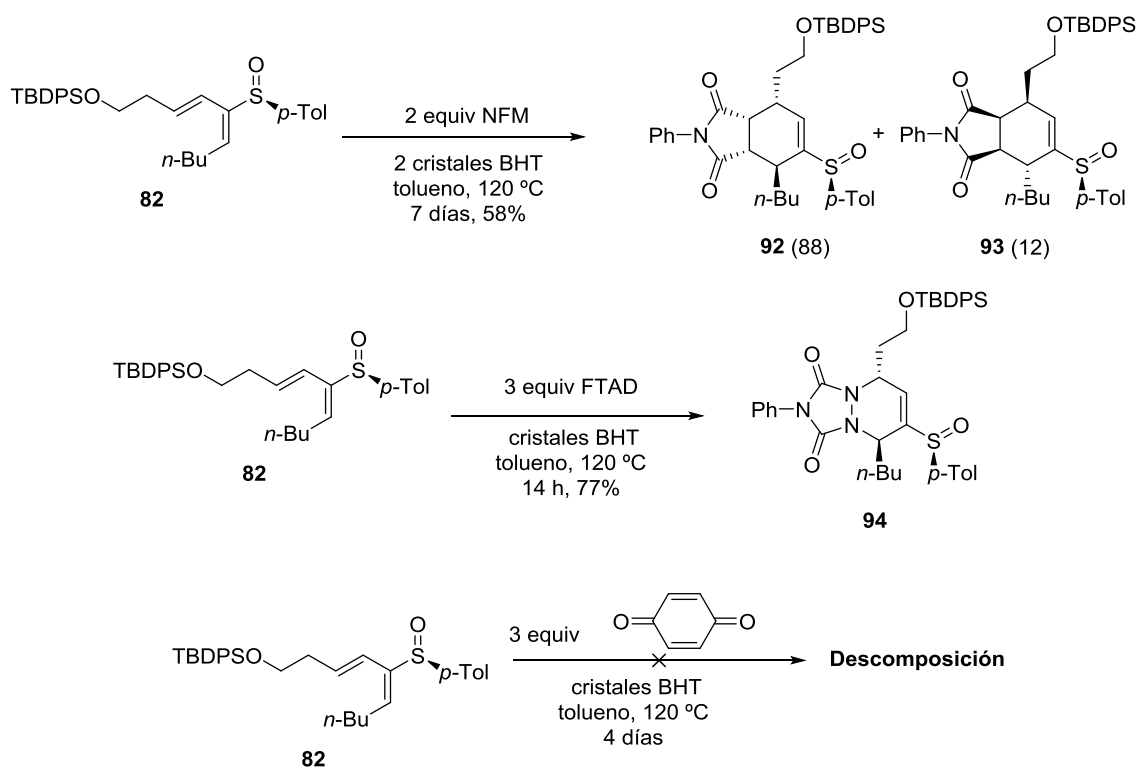
Tras este primer resultado y dado que el número de ejemplos existentes en la literatura con dienos de esta geometría son escasos por las dificultades antes mencionadas, nos propusimos evaluar la reactividad con otros dienófilos (Esquema 175). Se probó con NFM, con FTAD y con *p*-benzoquinona. Para la NFM y la FTAD, la reacción de cicloadición tuvo lugar pero en ambos

²⁵⁸ Nudelman, A.; Bechoa, Y.; Falb, E.; Fischea, B.; Wexler, B. A.; Nudelman, A. *Synth. Commun* **1998**, 28, 471-474.

casos se requirieron altas temperaturas. En el caso de la *p*-benzoquinona, las altas temperaturas provocaron la descomposición de los sustratos.

La selectividad π -facial, para el caso de la NFM (88:12) se redujo de forma notable en comparación con los resultados obtenidos para el dieno **59a** de geometría *E/Z*, donde se obtenía el cicloaducto **85** con total selectividad (ver Esquema 168). Con la FTAD sin embargo se obtenía **94** como único diastereómero en la cicloadición. La asignación estructural de todos los compuestos mencionados en este estudio se llevó a cabo por comparación de los espectros de ^1H RMN y ^{13}C RMN con los resultados previos de nuestro grupo.

Esquema 175



V.6.2 Puesta a punto de los pasos clave de la ruta de síntesis empleando los hidroxí 5-sulfinil dienos *E/Z*.

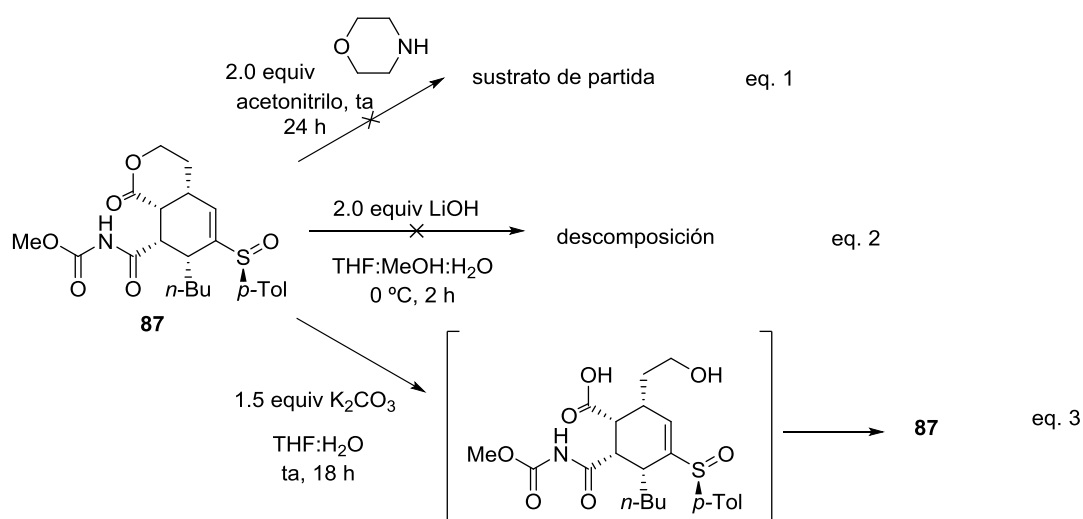
Para llevar a cabo la síntesis de la (-)-Neoestenina, empezamos a realizar los primeros estudios empleando el dieno **59a** de geometría *E/Z*. Los experimentos llevados a cabo con este dieno, nos permitirían ganar conocimiento de las condiciones de reacción de aquellos pasos clave de la ruta de síntesis y la reactividad, estabilidad y la adecuada manipulación de los intermedios detallados en el Esquema 164.

Se decidió emplear **87** como sustrato de partida para los primeros ensayos de la ruta sintética propuesta. El primero consistiría en la transformación de la amida-carbamato en un

grupo funcional estable frente a distintas condiciones y que permitiese su posterior funcionalización para introducir la cadena de 4 carbonos que cerraría el anillo B del producto natural (ver Esquema 164). En este sentido pensamos que la formación de una amida tipo Weinreb (*N*-metoxi-*N*-metilamida), podría ser una opción interesante. Este tipo de amidas son de gran utilidad en síntesis orgánica en la preparación de cetonas y aldehídos, ya que permiten la monoación de agentes organometálicos.²⁵⁷ Como opción se decidió emplear la amida de la morfolina, ya que partiendo de un reactivo más accesible, este tipo de amidas tienen un comportamiento similar a las *N*-metoxi-*N*-metilamidas.²⁵⁹

En primer lugar, se probó la formación de la amida de la morfolina de forma directa desde **87** por tratamiento del mismo con morfolina, pero se recuperó el producto de partida intacto (Esquema 176, eq. 1). Entonces se pensó en llevar a cabo esta transformación mediante una primera hidrólisis de la amida-carbamato en medio básico y posterior formación de la amida. Se probó tanto con LiOH como con K₂CO₃ (Esquema 176, eq. 2 y eq. 3), pero en ninguno de los casos se consiguió la hidrólisis al ácido carboxílico. Sin embargo, cuando se empleaba K₂CO₃, se observaba en el crudo de reacción la apertura de la lactona de forma cuantitativa. El hidroxilo ácido se pudo detectar por RMN pero no resultaba estable ya que tendía a lactonizar de forma espontánea.

Esquema 176

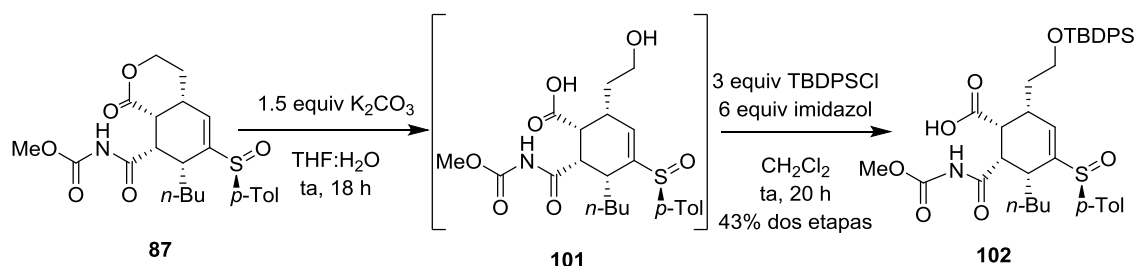


A pesar de no haberse conseguido la hidrólisis de la amida-carbamato, el experimento nos permitió determinar que estas condiciones permitían abrir selectivamente la lactona. Es por ello que decidimos proteger *in situ* el hidroxilo libre (Esquema 177) para empezar a probar la transposición de Curtius sobre **102**.

²⁵⁷ (a) Mentzel, M.; Hoffmann, H. M. R. *J. Prakt. Chem.* **1997**, 339, 517-524. (b) Singh, J.; Satyamurthi, N.; Aidhen, I. S. *J. Prakt. Chem.* **2000**, 342, 340-347.

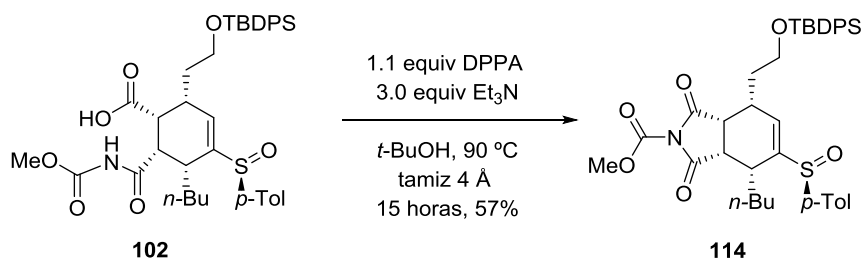
²⁵⁹ Goodman, S. N.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 4703-4705.

Esquema 177



Sobre el ácido carboxílico del sustrato **102** se llevó a cabo un intento de transposición de Curtius (Esquema 178) empleando las condiciones modificadas de Shiori,²⁶⁰ con difenilfosforil azida (DPPA) y *tert*-butanol para generar la amida protegida como *tert*-butoxicarbamato (BOC). Sin embargo, obtuvimos tan sólo el producto de cierre de la imida, **114**. Esta observación, junto con las dificultades encontradas en la hidrólisis de la amida carbamato para su posterior transformación en la amida de la morfolina, nos hizo abandonar esta ruta.

Esquema 178



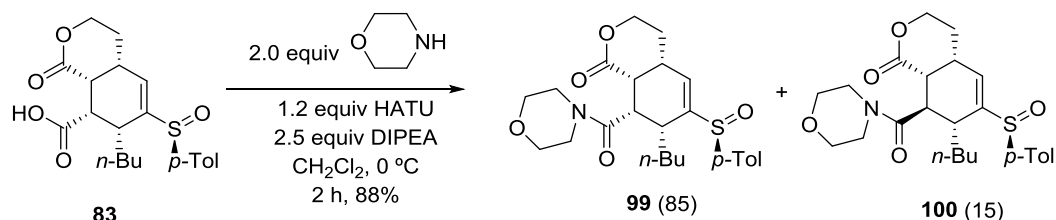
En este punto y a pesar de la menor selectividad encontrada en la cicloadición, decidimos partir de **83** como precursor para poner a punto la ruta de síntesis. Al igual que cuando partíamos de **87**, el primer paso consistía en la funcionalización del ácido carboxílico como un grupo funcional estable, que permitiese la posterior introducción de la cadena carbonada. Siguiendo el mismo razonamiento expuesto anteriormente, pensamos en la formación de la amida de la morfolina (Esquema 179). Para ello, se ensayaron varias condiciones de reacción empleando diferentes agentes de acoplamiento de péptidos²⁶¹ para la formación del enlace amida. Los mejores resultados se obtuvieron utilizando el hexafluorofosfato de 1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio-3-óxido (HATU). A pesar de ser las mejores condiciones de reacción encontradas, se obtenía un 15% de producto epimerizado (**100**). Sin embargo el empleo de

²⁶⁰ Ninomiya, K.; Shiori, T.; Yamada, S. *Tetrahedron* **1974**, 30, 2151-2157.

²⁶¹ Para revisiones sobre agentes de acoplamiento de péptidos, ver: (a) Han, S. O.; Kim, Y.-A. *Tetrahedron* **2004**, 60, 2447-2467. (b) Hughes, A. B. *Amino Acids, Peptides and Proteins in Organic Chemistry: Building Blocks, Catalysis and Coupling Chemistry*, **2010**, Volume 3. 407-444. (c) Faham, A. E.; Albericio, F. *Chem. Rev.* **2011**, 11, 6557-6602. (d) Albericio, F.; Chinchilla, R.; Dodsworth, D. J. *Org. Prep. Proced. Int.* **2001**, 33, 203-303.

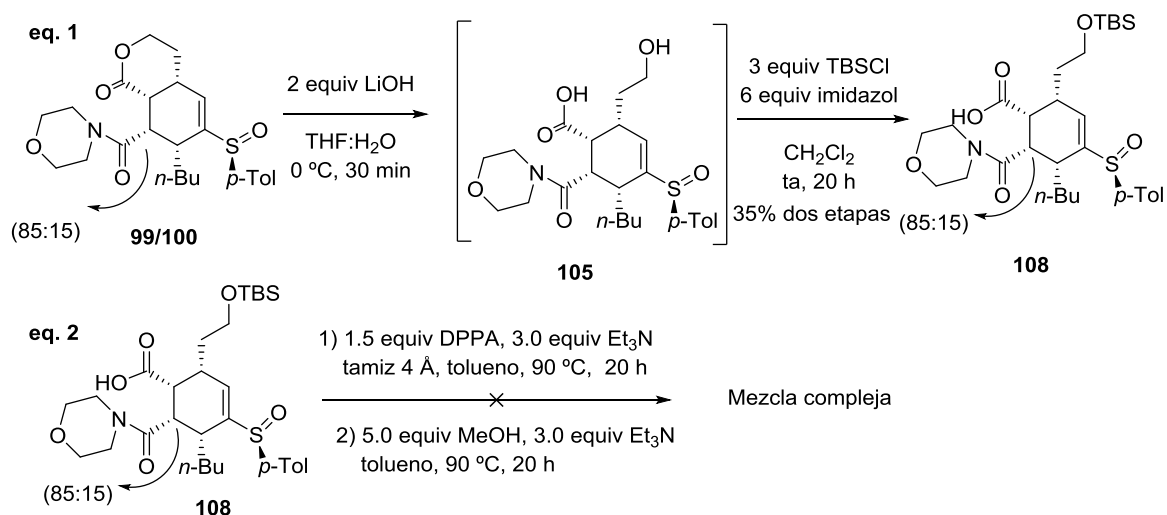
otros agentes de acoplamiento como 1,1-carbonildiimidazol o hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-*O*-(1*H*-benzotriazol-1-il)uronio (HBTU), daba lugar a mayores porcentajes de producto epimerizado y peores rendimientos.

Esquema 179



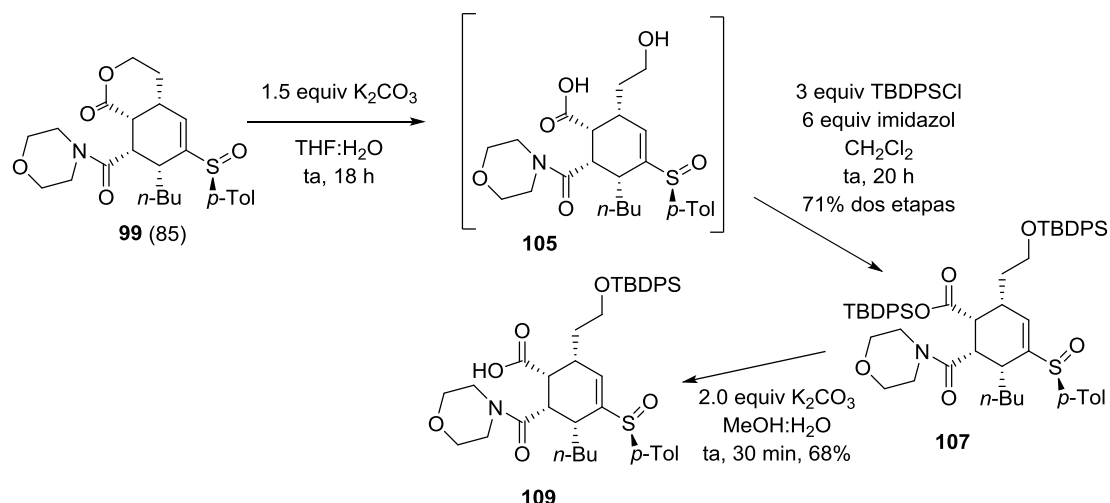
A continuación se exploró la apertura de la lactona y la protección del hidroxilo libre, para dar lugar al intermedio tipo **GG** (ver Esquema 164) sobre el que llevar a cabo la transposición de Curtius. La apertura de la lactona en **99** se llevó a cabo en medio básico (Esquema 180, eq. 1) y en primer lugar pensamos en la protección del hidroxilo como un éter de *tert*-butildimetilsililo (TBS). La protección del hidroxilo había de llevarse a cabo *in situ*, ya que el intermedio de apertura de la lactona tendía a lactonizar espontáneamente. Cuando el sustrato **108**, fue sometido a las condiciones de la reacción de Curtius modificadas de Shiori, se encontró que el grupo *tert*-butildimetilsililo, no resistía dichas condiciones y se obtenía una mezcla compleja de productos (Esquema 180, eq. 2).

Esquema 180



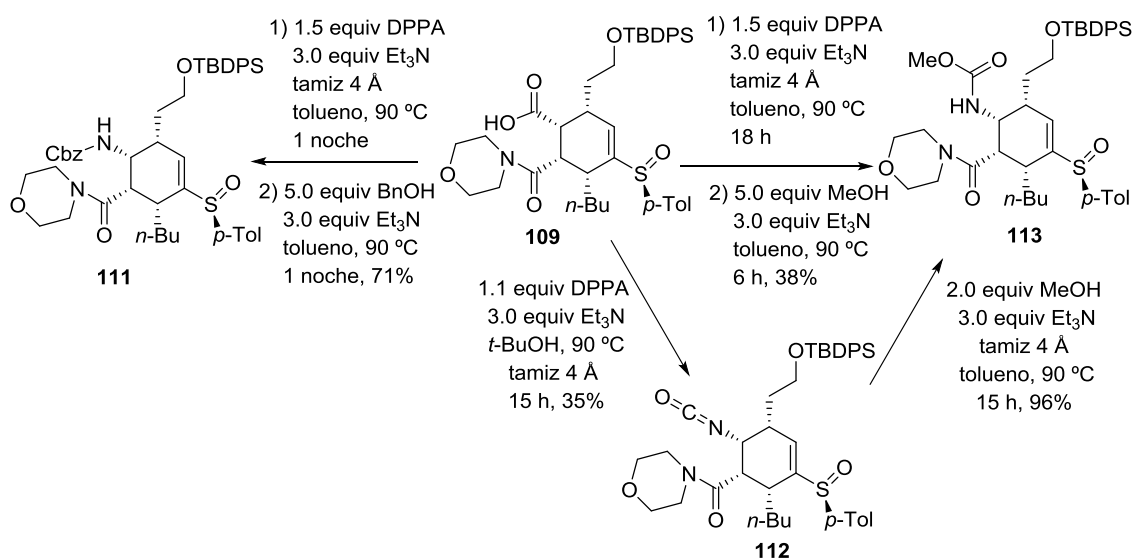
Por este motivo, se decidió emplear como grupo protector un éter de sililo menos lábil como *tert*-butildifenilsililo (TBDPS). En este caso, se encontró que además del grupo hidroxilo, el ácido carboxílico también se sililaba (**107**) y por ello se requirió llevar a cabo una posterior etapa de desililación selectiva del ácido empleando K_2CO_3 (Esquema 181).

Esquema 181



Sobre el sustrato **109**, se llevaron a cabo diferentes ensayos de la reacción de Curtius (Esquema 182), empleando diferentes alcoholes (metanol, *tert*-butanol y alcohol bencílico) para acceder a diferentes carbamatos. Los mejores resultados se obtuvieron para la formación del carbamato de bencilo, obteniéndose **111** con un rendimiento del 71%. La reacción con metanol tenía lugar con bajo rendimiento (38%) y con *tert*-butanol se paraba en la formación del isocianato intermedio **112**, que además resultaba ser estable y pudo ser caracterizado. Posiblemente, la reacción con *tert*-butanol, no progresaba debido al volumen estérico del mismo, ya que cuando el isocianato se sometió a las condiciones de la formación del carbamato de metilo en presencia de metanol, se pudo obtener el producto **113** con un 96% de rendimiento desde el isocianato.

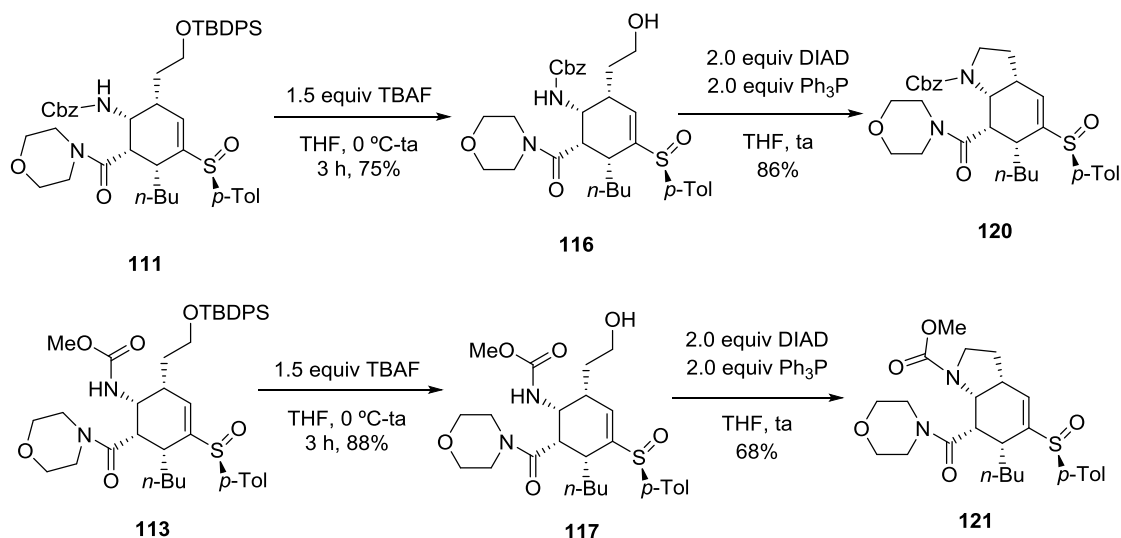
Esquema 182



En este punto habíamos demostrado que la introducción del átomo de nitrógeno unido al anillo C del producto natural, uno de los pasos clave de la ruta sintética propuesta, era posible.

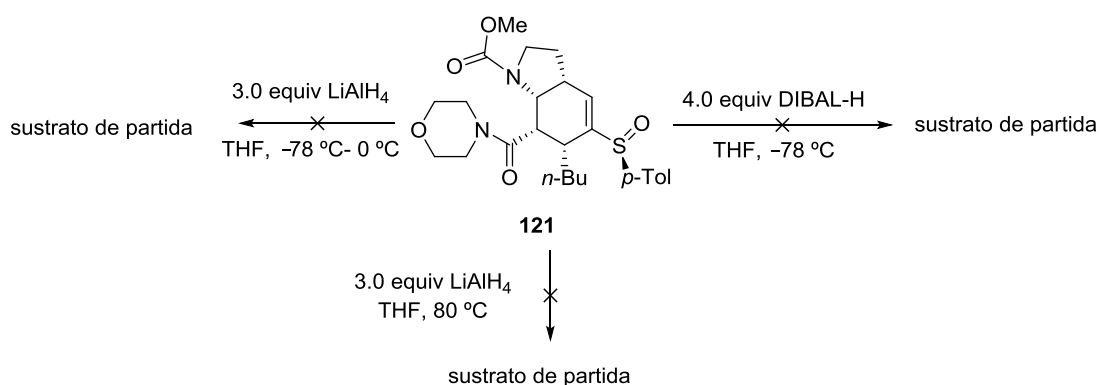
El siguiente paso era el cierre intramolecular del anillo A, el cual se llevaría a cabo mediante una reacción de Mitsunobu intramolecular. Para ello, en primer lugar se desprotegió el grupo hidroxilo y se sometió a las condiciones de Mitsunobu para el cierre del anillo, dando lugar a **120** y **121** con buenos rendimientos (Esquema 183). Con esto quedaba demostrada la viabilidad de la ruta propuesta para formar los anillos A y C presentes en el alcaloide natural (-)-Neoestenina.

Esquema 183



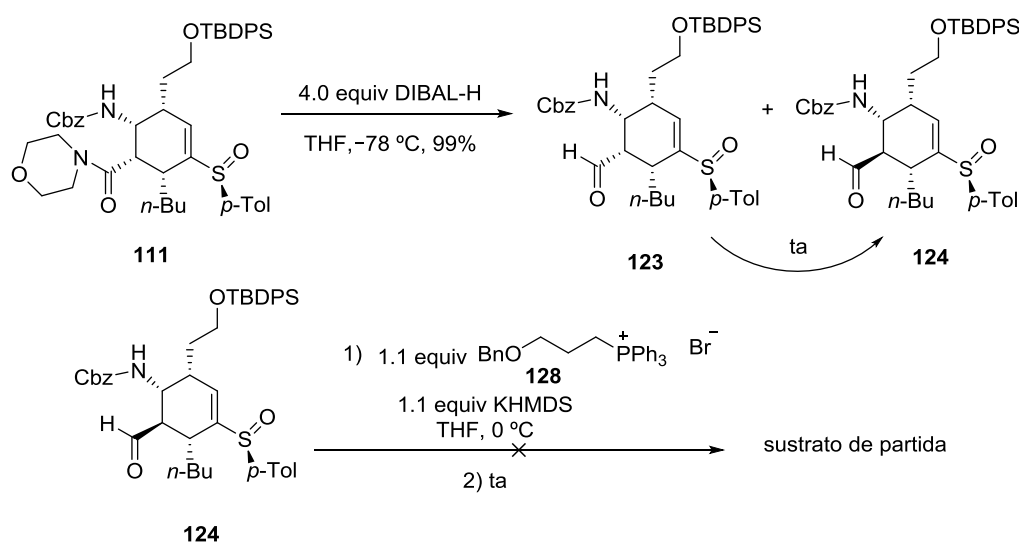
La siguiente transformación a llevar a cabo sería la introducción de la cadena carbonada que pudiese dar lugar a la formación del anillo B de 7 miembros del producto natural. Para ello se intentó la reducción de la amida de la morfolina tanto con hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H) como con LiAlH₄ (Esquema 184). Sin embargo, en ninguno de los casos, incluso forzando las condiciones, fuimos capaces de llevar a cabo la reducción. Esto se achacó a la conformación de la molécula, donde la disposición *cis* de todos los sustituyentes, dificultaba el ataque del hidruro al carbonilo de la amida.

Esquema 184



Pensamos entonces en cambiar la secuencia de síntesis y llevar a cabo la reducción de la amida sobre el producto abierto **111**, antes de llevar a cabo el cierre intramolecular del anillo (Esquema 185). En este producto abierto fuimos capaces de llevar a cabo la reducción con hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H). Sin embargo, a pesar de que la reacción tenía lugar con buen rendimiento, el producto **123** tendía de forma espontánea a epimerizar en el carbono del aldehído hacia la formación de **124**. De todas formas, se llevó a cabo un intento de reacción de Wittig²⁶² con el iluro de fósforo derivado de **128** sintetizado a partir de 3-(benciloxi)propan-1-ol,²⁶³ que resultó infructuoso.

Esquema 185



En vista de estos resultados, todo indicaba que la disposición en *cis* de todos los sustituyentes planteaba problemas en la funcionalización del anillo C presente en el producto natural. Por este motivo decidimos abandonar los intentos de avanzar en la ruta de síntesis con este tipo de sustratos provenientes de **83** y **87**, es decir de la cicloadición de los dienos *E/Z* y comenzar la síntesis a partir del sustrato **90** proveniente de los dienos *E/E*. Para este sustrato, al menos presumiblemente, se podrían evitar o reducir muchos de estos problemas, ya que en este caso, no todos los sustituyentes del anillo estarían dispuestos en *cis*. En cualquier caso, los ensayos llevados a cabo desde el sustrato **83** como precursor, nos habían permitido determinar la viabilidad de la ruta de síntesis propuesta, al menos hasta la formación de los anillos A y C presentes en el producto natural.

²⁶² Para revisiones relacionadas con la reacción de Wittig, ver: (a) Maercker, A. *The Wittig Reaction. Organic Reactions* **2011**, 14, 270-490. (b) Trippett, S., Q. *Rev. Chem. Soc.* **1963**, 17, 406-440. (c) Pommer, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1977**, 16, 423-429. (d) Hellwinkel, D.; Schöllkopf, U.; Bestmann, H. J.; Vostrowsky, O.; Pommer, H.; Thieme, P. C.; Krebs, A.; Wilke, J.; *Wittig Chemistry: Topics in Current Chemistry* **1983**, 109, 165-188. (e) Nicolaou, K. C.; Härter, M. W.; Gunzner, J. L.; Nadin, A. *Liebigs Ann./Recl.* **1997**, 1283-1301.

²⁶³ Frankowski, K. J.; Golden, J. E.; Zeng, Y.; Lei, Y.; Aubé J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 6018-6024.

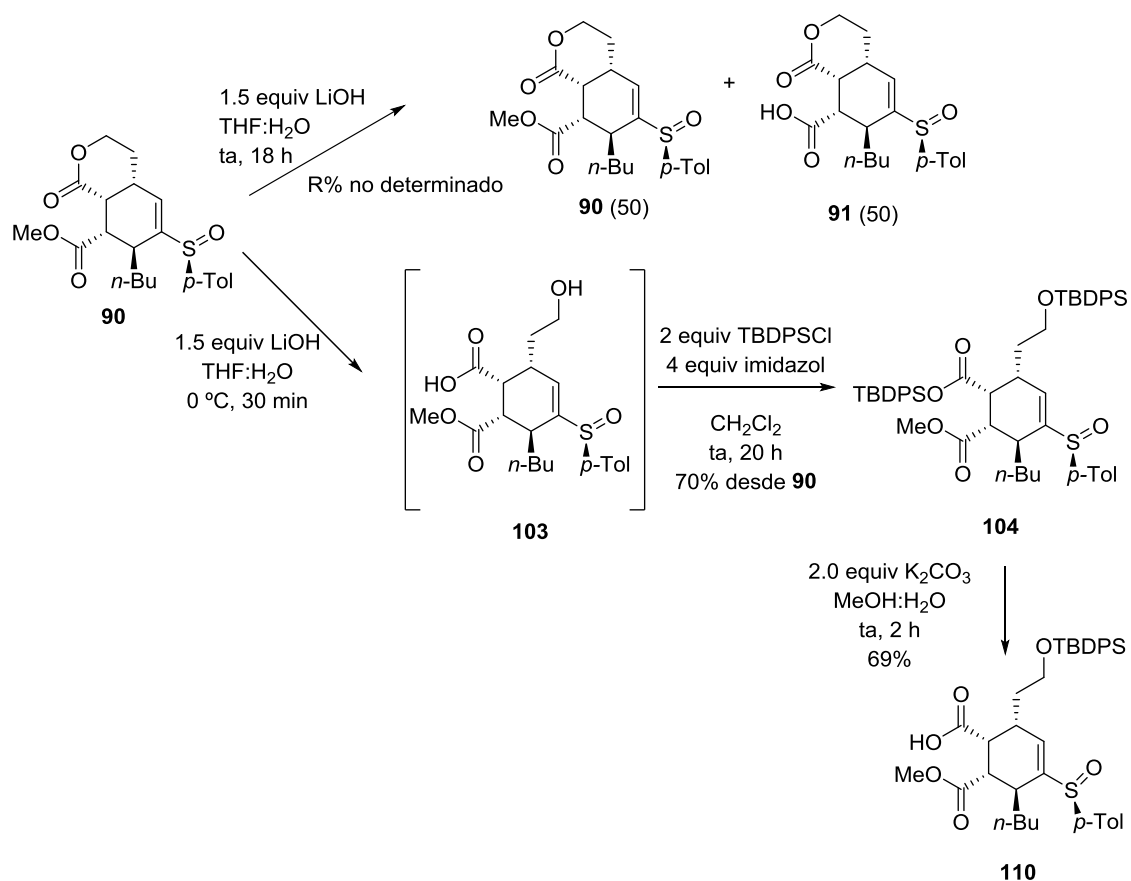
V.6.3 Aproximación a la síntesis de la (–)-Neoestenina a partir de los hidroxí 5-sulfinil dienos *E/E*.

Como sustrato de partida en la ruta que parte de los hidroxí 5-sulfinil dienos de geometría *E/E*, elegimos la lactona **90**. Debido a las condiciones de lactonización empleadas (ver Esquema 174), la lactona **90** se había obtenido como el éster metílico del ácido carboxílico. En este sentido, pensamos en que si dicho éster metílico era capaz de resistir el siguiente paso de apertura de la lactona, este grupo funcional podría sernos igual de útil en etapas posteriores que la amida de la morfolina. Los ésteres tienen un comportamiento similar a las amidas de Weinreb en relación a su reducción con monohidruros voluminosos como el hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H), ya que suele ser posible conseguir detener la reacción en el aldehído y evitar la sobrerreducción al alcohol.²⁶⁴

Afortunadamente, cuando intentamos hidrolizar el éster metílico de **90** en medio básico para obtener el ácido carboxílico y así correlacionarlo con el producto **91**, nos encontramos una notable diferencia de reactividad de la lactona y el éster metílico frente a la hidrólisis. Concretamente, para tiempos cortos y temperaturas bajas, se obtenía el producto de apertura de la lactona y el éster metílico resultaba intacto, mientras que para largos tiempos de reacción y mayores temperaturas, se conseguía la hidrólisis del éster metílico pero sólo parcialmente para dar una mezcla (50:50) de **90** y **91** (Esquema 186). Por supuesto, el producto de apertura de la lactona tenía una tendencia intrínseca a volver a lactonizar y sólo pudo ser identificado por RMN. Esta notable diferencia de reactividad, nos permitió la apertura selectiva de la lactona, que fue sometida a las condiciones de protección del hidroxilo de forma inmediata. De nuevo elegimos como grupo protector el *tert*-butildifenilsililo (TBDPS), ya que había resultado estable a las condiciones de la transposición de Curtius en intentos previos (ver Esquema 180 y Esquema 181). Al igual que en los sustratos provenientes de los dienos *E/Z*, se obtenía el producto sililado en el alcohol y en el ácido. El ácido fue posteriormente desililado selectivamente empleando K₂CO₃, para dar lugar a **110**.

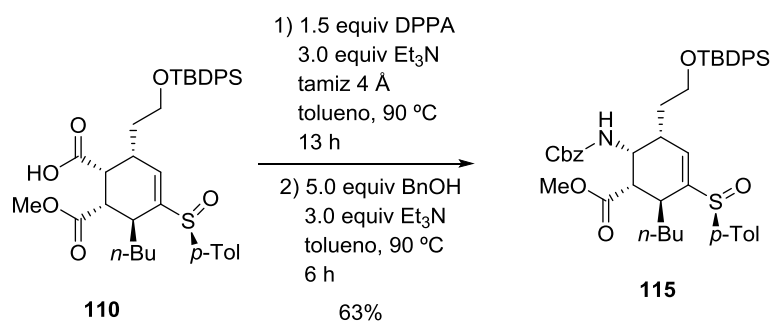
²⁶⁴ Para una revisión sobre la selectividad de diferentes hidruros para la reducción de grupos funcionales, ver: Walker, E. R. H. *Chem. Soc. Rev.* **1976**, 5, 23-50.

Esquema 186



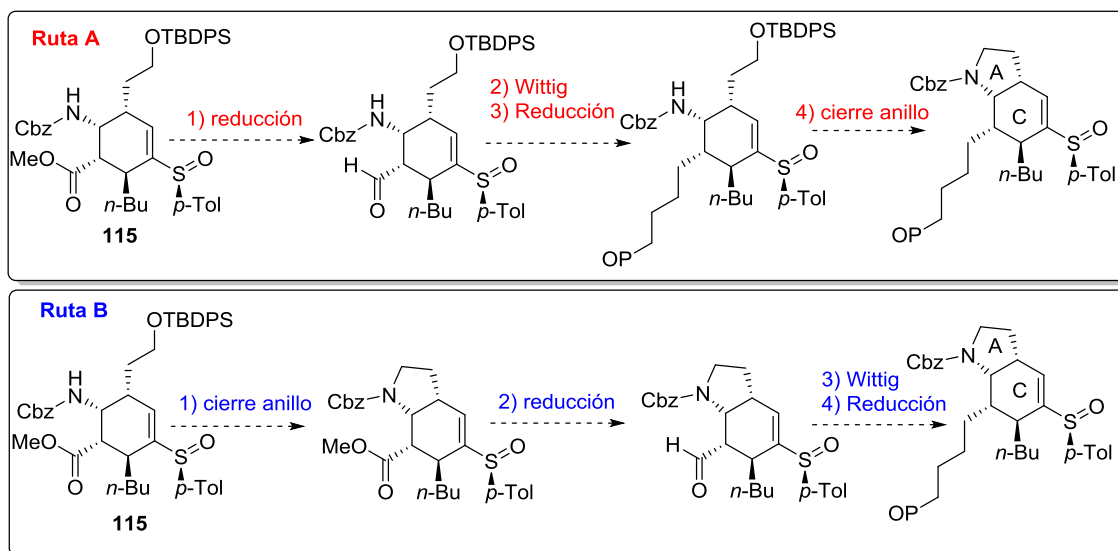
A partir del producto **110**, donde ya se tenía el ácido carboxílico en la posición adecuada para llevar a cabo la introducción del nitrógeno, se llevó a cabo la transposición de Curtius. En vista de los resultados obtenidos previamente en los sustratos procedentes de los dienos *E/Z*, decidimos emplear alcohol bencílico para dar lugar a **115**, donde la amina está protegida como carbamato de bencilo (Esquema 187). Además de los mejores rendimientos observados, la posibilidad de desprotección de la amina en pasos posteriores mediante hidrogenación resultaba idónea en vista de los grupos funcionales presentes en la molécula.

Esquema 187



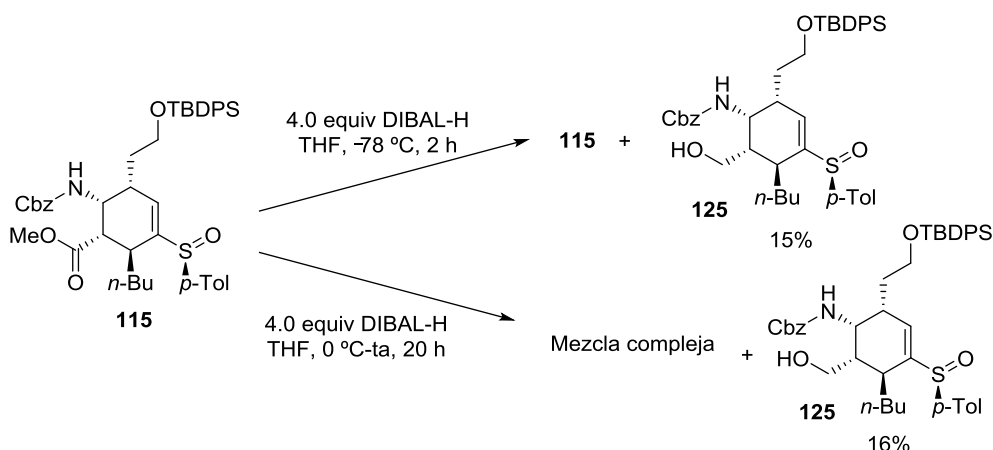
A partir de este punto se nos planteaban dos opciones, bien llevar a cabo la reducción del éster al aldehído e introducción de la cadena de 4 carbonos en el producto abierto (Ruta A); o bien el cierre del anillo A por reacción de Mitsunobu intramolecular y posterior reducción del éster e introducción de la cadena en el biciclo (Ruta B) (Esquema 188).

Esquema 188



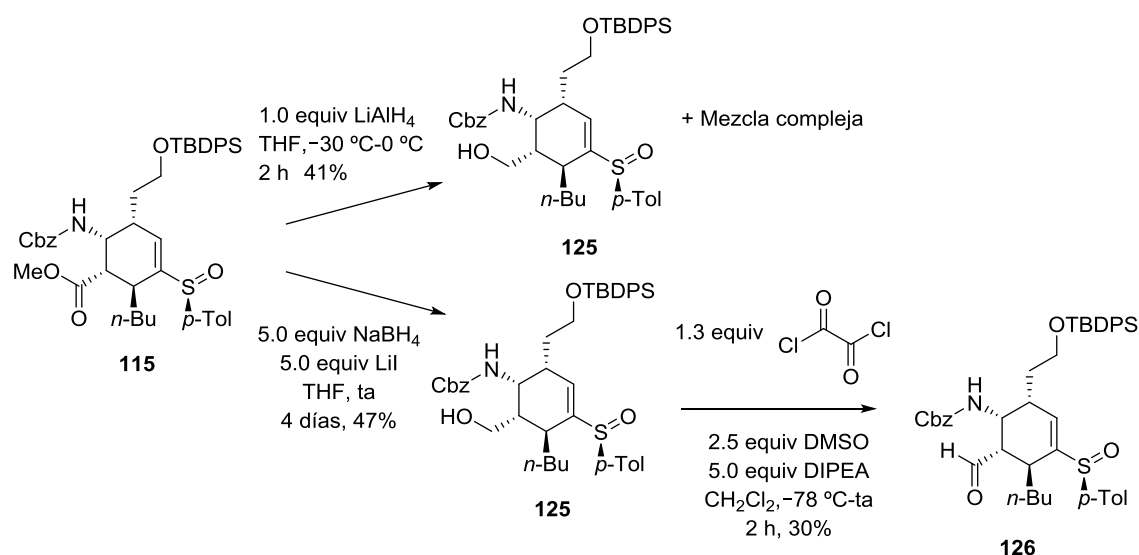
En base a los resultados que se habían obtenido en intentos anteriores a partir de los sustratos procedentes de los dienos *E/Z*, donde se habían encontrado problemas con la reducción a aldehído (ver Esquema 184), decidimos inicialmente optar por la ruta A. El tratamiento de **115** con DIBAL-H condujo al producto de sobrerreducción al alcohol con bajo rendimiento (15%, Esquema 189). Cuando la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente, se obtuvo una mezcla compleja de productos entre los que se identificaron productos de reducción del éster (**125**) y del sulfóxido a sulfuro.

Esquema 189



Pensamos entonces en llevar a cabo la formación del aldehído en una secuencia en dos pasos, es decir reducción al alcohol y posterior oxidación de Swern,²⁶⁵ con cloruro de oxalilo y dimetil sulfóxido (DMSO). Para la reducción del éster al alcohol se probaron diferentes condiciones con hidruros más reactivos que el hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H). Las mejores condiciones se encontraron con NaBH₄ y Lil, ya que con LiAlH₄ se obtuvo un crudo más complejo con mezclas de productos identificados tentativamente como subproductos de reducción del sulfóxido (Esquema 190). La oxidación del alcohol en las condiciones de Swern, permite la formación del aldehído **126** aunque con bajo rendimiento. Cabe destacar que en este caso no se observa la epimerización del aldehído, como ocurría en los sustratos de la serie proveniente de los dienos *E/Z* (ver Esquema 185).

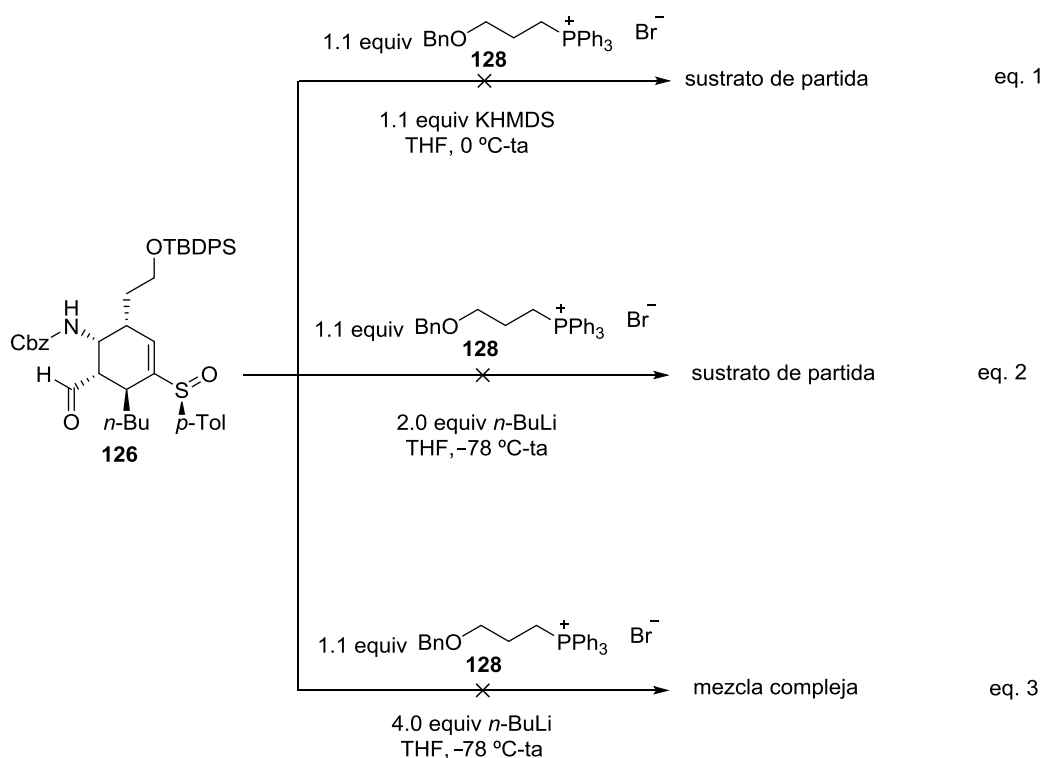
Esquema 190



Una vez sintetizado el aldehído **126** y comprobado que era estable y no epimerizaba, procedimos a llevar cabo la reacción de Wittig con el iluro no estabilizado derivado de **128** (Esquema 191). Para esta reacción de Wittig se probaron diferentes condiciones. Inicialmente empleamos como base KHMDS (Esquema 191, eq. 1), pero se recuperaba el sustrato de partida, al igual que lo observado para el aldehído **124** en la serie proveniente de los dienos *E/Z* (ver Esquema 185). Entonces decidimos probar con *n*-BuLi como base. Con 2.0 equiv de *n*-BuLi se encontró un resultado similar al obtenido con KHMDS (Esquema 191, eq. 2). Cuando aumentamos el número de equivalentes de *n*-BuLi, se observaron cambios en la reacción pero se obtuvo un crudo complejo del que no fuimos capaces de aislar ni identificar el producto de la reacción de Wittig (Esquema 191, eq. 3).

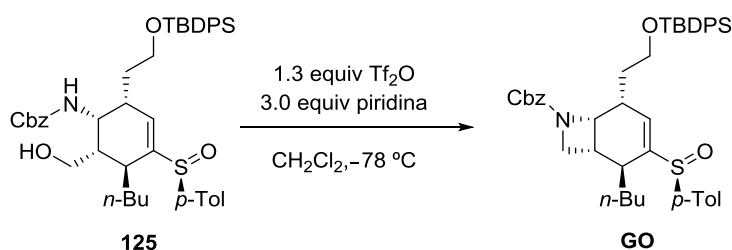
²⁶⁵ (a) Omura, K.; Swern, D. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651-1660. Para revisiones sobre la oxidación de Swern, ver: (b) Mancuso, A. J.; Swern, D. *Synthesis* **1981**, 165-185. (c) Tidwell, T. T. *Synthesis* **1990**, 857-870.

Esquema 191



Los resultados obtenidos en los diferentes ensayos llevados a cabo sobre **124** y **126** (ver, Esquema 185 y Esquema 191) para tratar de introducir la cadena carbonada mediante una olefinación de Wittig, junto con el bajo rendimiento obtenido en la formación del aldehído desde el éster **115** (14% para las dos etapas), nos hizo abandonar esta ruta. En este punto, decidimos intentar introducir la cadena por alquilación directa a partir de un derivado del alcohol **125**. Llevamos para ello a cabo un ensayo preliminar de formación del triflato sobre **125** (Esquema 192) para su posterior alquilación.

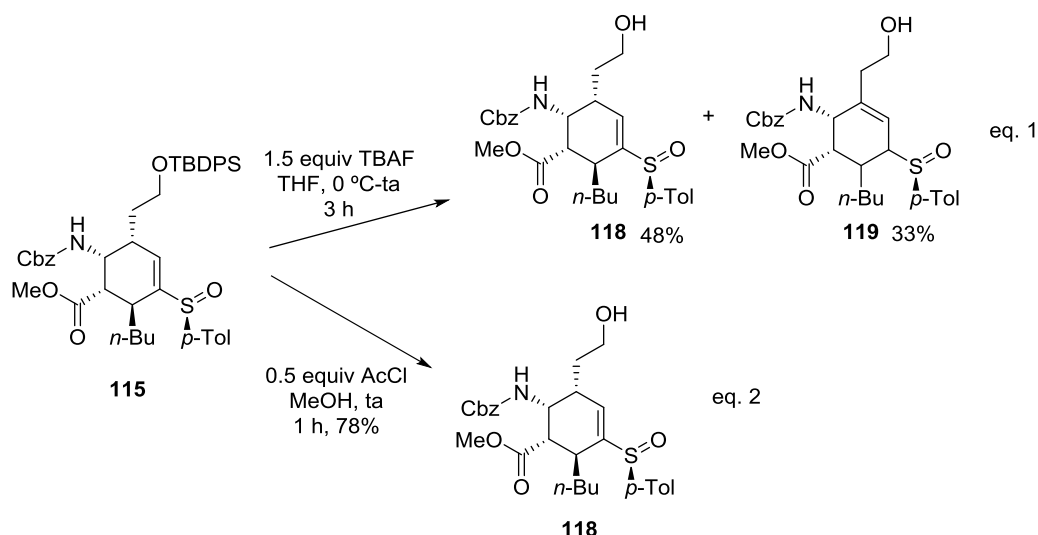
Esquema 192



En este ensayo, no fuimos capaces de aislar el triflato y se observaba un producto que no fue caracterizado, pero que parecía provenir del desplazamiento intramolecular del triflato por ataque del nitrógeno (**GO**). El resultado obtenido nos hizo pensar que era más conveniente llevar a cabo la introducción de la cadena carbonada una vez cerrado el anillo A. Por ello decidimos continuar por la ruta B (ver Esquema 188), es decir cerrando previamente el anillo A

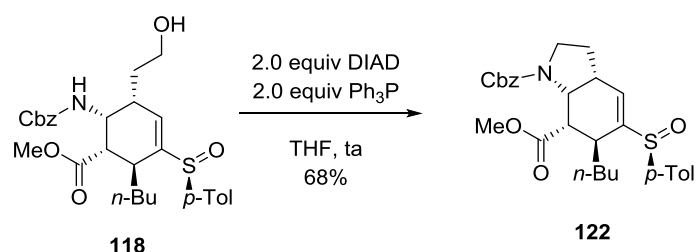
por reacción de Mitsunobu intramolecular. Para ello, en primer lugar intentamos desproteger el alcohol sililado en **115** por tratamiento con fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) (Esquema 193). En estas condiciones obtuvimos **118** pero con un rendimiento bajo (48%), formándose un 33% del producto de isomerización del doble enlace **119** (Esquema 193, eq. 1). Sin embargo, la desprotección en medio ácido, utilizando cloruro de acetilo/metanol (Esquema 193, eq. 2) condujo de forma limpia al producto deseado con buen rendimiento (78%).

Esquema 193



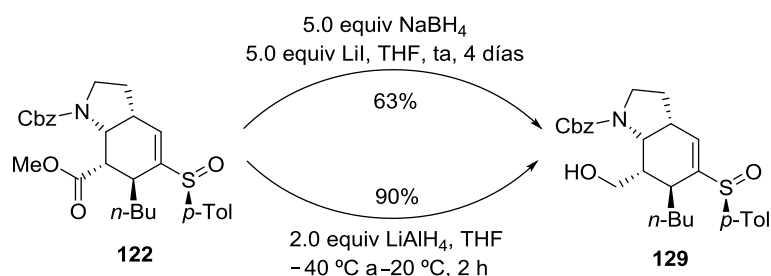
El producto **118** fue sometido a las condiciones de la reacción de Mitsunobu, para promover el cierre intramolecular del anillo A (Esquema 194). Por tratamiento de **118** con trifetilfosfina y azodicarboxilato de isopropilo (DIAD) en THF y a temperatura ambiente, fuimos capaces de obtener el biciclo **122** con buen rendimiento.

Esquema 194



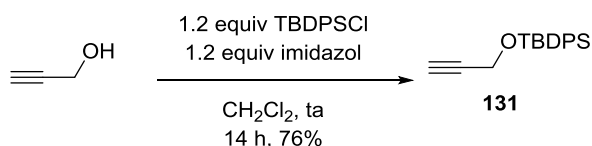
Sobre el producto **122**, llevamos a cabo la reducción del éster. El tratamiento de **122** con LiAlH₄ condujo al alcohol **129** con un rendimiento del 90% y en tan sólo dos horas. En este caso utilizando NaBH₄ y LiI los rendimientos fueron más bajos (Esquema 195).

Esquema 195



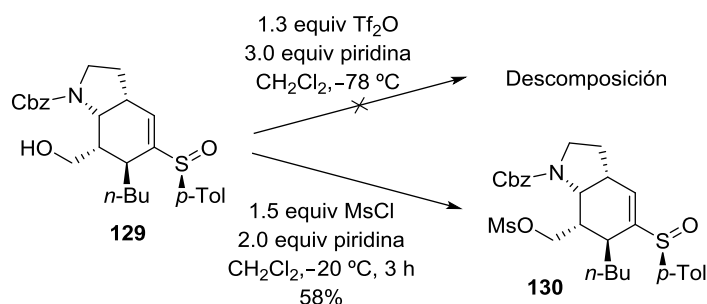
Una vez obtenido el alcohol en **129**, nos propusimos introducir la cadena carbonada por alquilación del mismo, convirtiéndolo en un buen grupo saliente y desplazándolo con un reactivo organometálico. Para la síntesis de la (-)-Neoestenina, esta cadena carbonada debería tener 3 carbonos y además estar funcionalizada terminalmente con algún grupo que permitiese llevar a cabo con posterioridad un cierre intramolecular con el nitrógeno para formar el anillo B (ver Esquema 164). Para ello, decidimos sintetizar el alquino **131** con un grupo hidroxilo terminal protegido como *tert*-butildifenilsililo (TBDPS) (Esquema 196).

Esquema 196



En cuanto a la conversión del grupo hidroxilo de **129** en un buen grupo saliente, las condiciones de formación del triflato produjeron la descomposición del material de partida (Esquema 197). Sin embargo, por tratamiento de **129** con cloruro de mesilo y piridina en CH₂Cl₂, pudimos obtener el mesilato **130** con un 58% de rendimiento (Esquema 197).

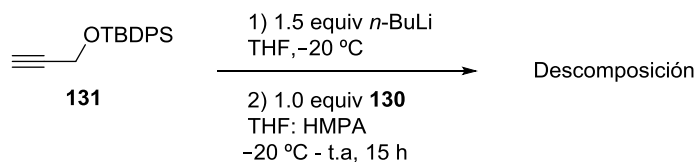
Esquema 197



Sobre el mesilato **130**, se intentó llevar a cabo la adición del acetiluro de litio derivado del alquino **131**. Para ello, se adicionó una disolución de **130** en THF:HMPA (hexametilfosforamida) sobre una mezcla del alquino **131** y *n*-BuLi a -20 °C (Esquema 198). A baja temperatura no se observaban cambios por CCF y se decidió dejar subir la temperatura

hasta temperatura ambiente. Sin embargo, en estas condiciones se producía la descomposición del sustrato de partida. Una de las razones que podrían estar causando la descomposición de los sustratos, era la presencia de un grupo sulfóxido, que es también susceptible de reaccionar con organolitios y reactivos de Grignard.

Esquema 198



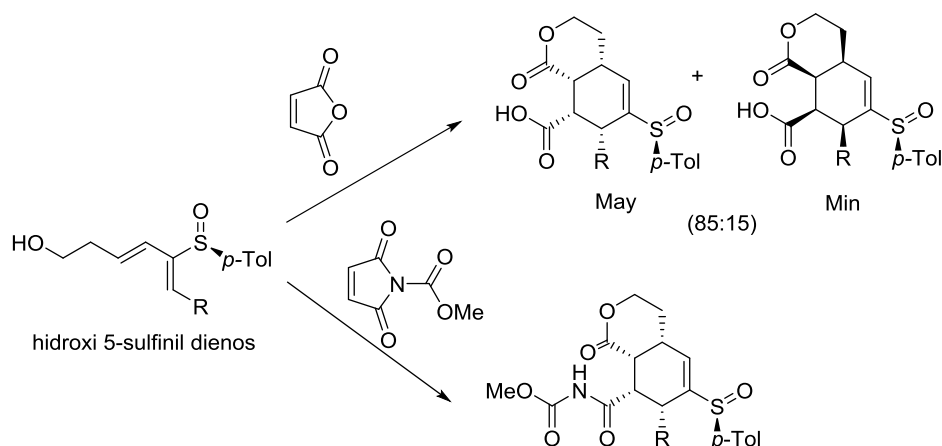
En vista de estos resultados, parecía que el paso más limitante de la secuencia de síntesis propuesta, al menos hasta el momento, era la introducción de la cadena carbonada que posteriormente diese lugar al anillo B del producto natural. Se probaron dos estrategias, la formación del aldehído para introducción de la cadena mediante una olefinación de Wittig y la reducción al alcohol para su alquilación posterior con reactivos organometálicos. Sin embargo, al menos para las condiciones probadas, ambas estrategias presentaban problemas o de rendimientos muy bajos o de incompatibilidad de grupos funcionales que llevaban a la descomposición de los sustratos, o de ausencia de reactividad de los sustratos provocados por su estructura tan impedida. Estos problemas encontrados en la formación del anillo B del alcaloide mediante las estrategias inicialmente propuestas, no deberían ser en principio insolventables ya que se podrían emplear otras condiciones y/o estrategias de síntesis como diferentes reacciones de olefinación o de alquilación, que permitiesen llevar a cabo la transformación con éxito. En principio estas dificultades son las habituales cuando se intenta llevar a cabo la síntesis total de productos naturales complejos, y cabe destacar que los pasos clave de la ruta propuesta, que son aquellos que involucran nuestra metodología para la formación de los anillos A y C del producto natural, resultaron fructíferos. Sin embargo, en este punto y debido a la falta de tiempo de la beca concedida por el Ministerio de Educación para llevar a cabo esta tesis doctoral, se decidió dar por terminado este trabajo. Cabría en cualquier caso mencionar, que habiendo demostrado la viabilidad de nuestra metodología en la formación de los anillos A y C, merecería la pena la continuación del proyecto iniciado en este trabajo como parte de los futuros proyectos de investigación de nuestro grupo.

V.7 CONCLUSIONES.

En este capítulo nos propusimos abordar la síntesis del alcaloide natural (–)-Neoestenina empleando la cicloadición de Diels-Alder intermolecular de sulfinil dienos como una de las etapas claves. A pesar de que dicho objetivo principal no fue alcanzado por problemas con ciertos pasos de la secuencia sintética, se pueden sacar una serie de conclusiones importantes de este trabajo.

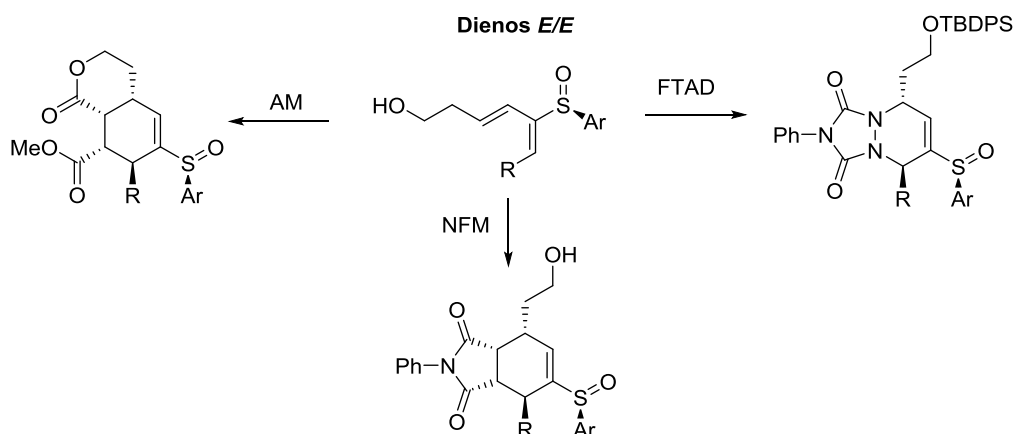
En primer lugar, se ha demostrado que la metodología de nuestro grupo es extensible al uso de hidroxí 5-sulfinil dienos, y se ha demostrado que el método es eficiente para la formación de lactonas bicíclicas 6/6 (Esquema 199).

Esquema 199



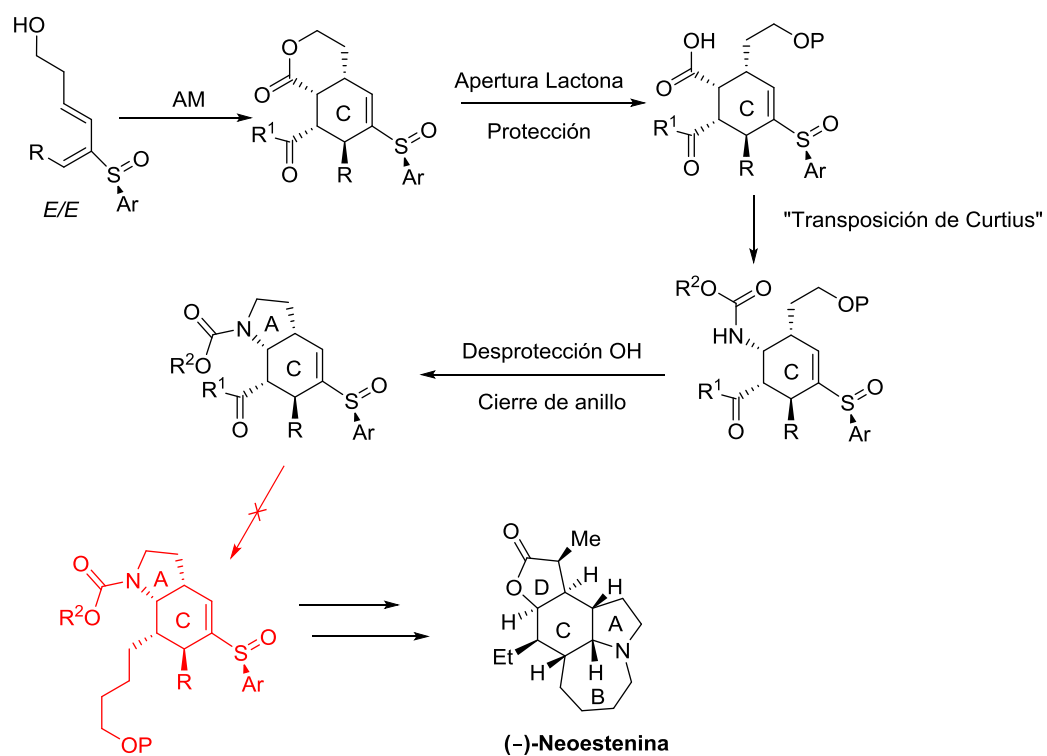
En segundo lugar, se ha demostrado que es posible llevar a cabo la reacción de Diels-Alder intermolecular con dienos *E/E* (Esquema 200), los cuales son en general mucho menos reactivos en este tipo de reacciones. Con ello, se ha demostrado que cambiando la geometría del dieno de partida, se puede acceder a productos cíclicos con diferente estereoquímica en sus centros. La reacción en todos los casos evaluados requiere de elevadas temperaturas, pero incluso en estas condiciones tiene lugar con elevada selectividad π -facial. Esto pone de manifiesto que el control estereoquímico ejercido por el sulfóxido sigue siendo fuerte en sustratos menos reactivos e incluso forzando las condiciones.

Esquema 200



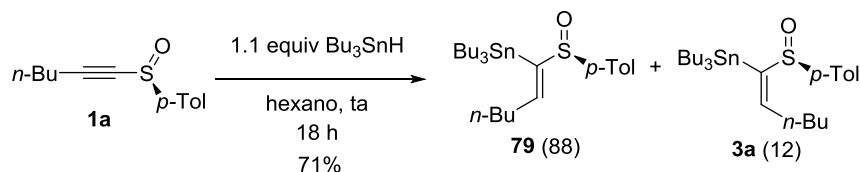
En cuanto a los estudios orientados a la síntesis de la (-)-Neoestenina, a pesar de no haber conseguido este fin último, se ha demostrado que se puede llevar a cabo la introducción del átomo de nitrógeno en la posición 9a del anillo C del producto natural (Esquema 201). Además, la ruta de síntesis ha resultado apropiada para la formación de los anillos A y C presentes en el producto natural.

Esquema 201



V.8 PARTE EXPERIMENTAL.

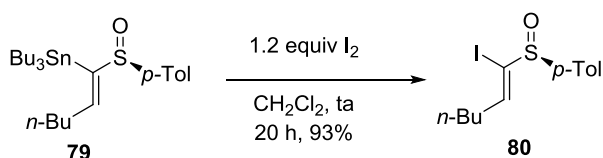
V.8.1 Síntesis de (S)-[(Z)-1-(p-tolilsulfinil)hex-1-enil]tributylestannano, **79** y (+)-(S)-[(E)-1-(p-Tolilsulfinil)hex-1-enil]tributylestannano, **3a**.²⁰



A una disolución bajo argón de **1a** (920 mg, 4.17 mmol, 1.0 equiv) en hexano (5 mL/mmol), se añadió gota a gota una disolución de Bu_3SnH (1.23 mL, 4.59 mmol, 1.1 equiv) recién destilado en hexano (5 mL/mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta la desaparición del sustrato de partida (CCF, 18 h). Una vez completada la reacción se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo así obtenido, se purificó por cromatografía en columna (3-25% EtOAc-hexano) dando lugar a 1.337 g de **79** (2.61 mmol, 62%), a 196 mg de **3a** (0.38 mmol, 9%), ambos como aceites incoloros, y a 290 mg (0.57 mmol, 13%) de una fracción mezcla de **79:3a** en relación (92:8). Los datos espectroscópicos de **79** y **3a** coinciden con los publicados en la bibliografía.

Datos de 79: R_f = 0.20 (10% EtOAc-hexano); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 0.70-1.00 (m, 15 H), 0.94 (t, 3 H, J = 7.1 Hz, H-6), 1.16-1.53 (m, 16 H), 2.26 (q ap, 2 H, J = 7.3 Hz, H-3), 2.38 (s, 3 H, Me- p -Tol), 7.14 (t, 1 H, J = 7.4 Hz, H-2), 7.24 (d, 2 H, J = 8.2 Hz, p -Tol), 7.43 (d, 2 H, J = 8.2 Hz, p -Tol).

V.8.2 Síntesis de (S)-(Z)-1-(p-Tolilsulfinil)-1-yodohex-1-eno, **80**.²⁰

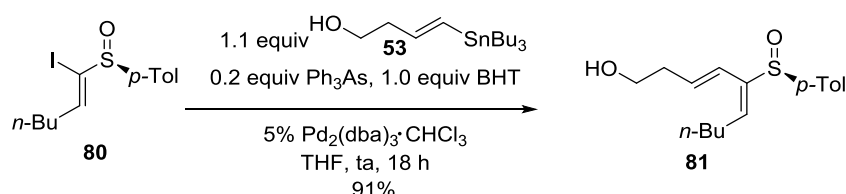


A partir de **79** (1.377 g, 2.61 mmol, 1.0 equiv) y I_2 (797 mg, 3.14 mmol, 1.2 equiv), siguiendo el procedimiento general descrito el capítulo 2 para la síntesis de de 1-yodo-1-sulfinil alquenos (20 h), se obtuvo **80**. La purificación cromatográfica (5-40% EtOAc-hexano) condujo a **80** (848 mg, 2.43 mmol, 93%) como un aceite amarillo. Los datos espectroscópicos de **80** coinciden con los publicados en la bibliografía.

²⁰ (a) Paley, R. S.; Weers, H. L.; Fernández, P.; Fernández de la Pradilla, R.; Castro, S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 21, 3605-3608. (b) Paley, R. S.; de Dios, A.; Estroff, L. A.; Lafontaine, J. A.; Montero, C.; McCulley, D. J.; Rubio, M. B.; Ventura, M. P.; Weers, H. L.; Fernández de la Pradilla, R.; Castro, S.; Dorado, R.; Morente, M. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6326-6343.

Datos de 80: 0.22 (15% EtOAc-hexano); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 0.91 (t, 3 H, $J = 7.2$ Hz, H-6), 1.37 (m, 2 H, n -Bu), 1.44-1.52 (m, 2 H, n -Bu), 2.32 (m, 2 H, n -Bu), 2.37 (s, 3 H, Me- p -Tol), 7.05 (t, 1 H, $J = 7.1$ Hz, H-2), 7.27 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz, p -Tol), 7.47 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz, p -Tol).

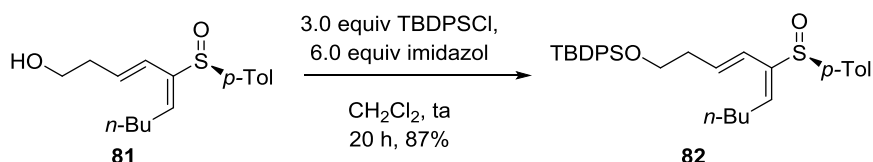
V.8.3 Síntesis de (+)-(S)-5-(p -Tolilsulfinil)deca-3-(E)-5-(E)-dien-1-ol, **81**.²⁰



A partir del yoduro **80** (6.75 g, 19.39 mmol, 1.0 equiv), **53** (8.002 g, 21.34 mmol, 1.1 equiv), BHT (4.273 g, 19.39 mmol, 1.0 equiv), Ph_3As (1.164 g, 3.878 mmol, 0.2 equiv) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (1.004 g, 0.9695 mmol, 0.05 equiv), siguiendo el procedimiento general descrito en el capítulo 2 para la síntesis de hidroxi sulfinil butadienos (16 h), se obtuvo el dieno **81**. La purificación cromatográfica (30-100% EtOAc-hexano) condujo a **81** (5.157 g, 17.66 mmol, 91%) como un aceite marrón.

Datos de 81: $R_f = 0.33$ (80% EtOAc-hexano); $[\alpha]_D^{20} = +72.7$ ($c = 0.74$); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 0.90 (t, 3 H, $J = 7.2$ Hz, Me- n -Bu), 1.36 (sext ap, 2 H, $J = 7.2$ Hz, n -Bu), 1.42-1.52 (m, 2 H, n -Bu), 1.97 (s ancho, 1 H, OH), 2.22-2.33 (m, 4 H), 2.37 (s, 3 H, Me- p -Tol), 3.52 (t, 2 H, $J = 6.2$ Hz, H-1), 5.85 (dt, 1 H, $J = 16.1, 6.6$ Hz, H-3), 5.95 (d, 1 H, $J = 16.6$ Hz, H-4), 6.43 (t, 1 H, $J = 7.6$ Hz, H-6), 7.24 (d, 2 H, $J = 8.0$ Hz), 7.46 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz); $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ 13.8, 21.3, 22.3, 28.1, 31.0, 36.8, 61.3, 121.9, 125.3, 129.7, 133.3, 135.1, 140.5, 141.1, 141.3; IR (película): 3410, 2954, 2927, 2862, 1594, 1491, 1451, 1400, 1376, 1349, 1303, 1180, 1158, 1077, 1045, 965, 809, 698, 669, 620, 500 cm^{-1} ; HRMS (ES) calcd para $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 293.1570; encontrado: 293.1580.

V.8.4 Síntesis de (+)-(S)- $tert$ -Butildifenil-[5-(p -tolilsulfinil)deca-3-(E)-5-(E)-dieniloxi]silano, **82**.



A una disolución de **81** (6.600 g, 22.6 mmol, 1.0 equiv) en CH_2Cl_2 (10 mL/mmol) se añadió imidazol (9.227 g, 135.6 mmol, 6.0 equiv). Se agitó la mezcla durante 5 minutos a temperatura ambiente y se añadió gota a gota $tert$ -butildifenilclorosilano (TBDPSCI) (17 mL, 67.81 mmol, 3.0 equiv). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta observar la desaparición del sustrato de partida (CCF, 20 h). Una vez completada la reacción, se hidrolizó con disolución saturada de NH_4Cl y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 veces). Los extractos orgánicos

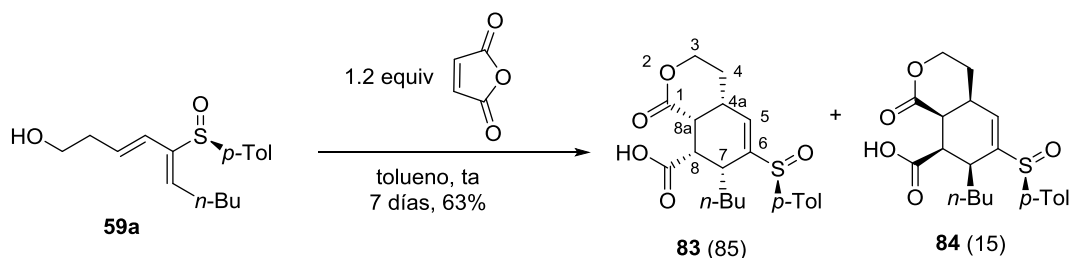
juntos se secaron con MgSO_4 anhidro, se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo generado se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (5-50% EtOAc-hexano) dando lugar a **82** (10.481 g, 19.77 mmol, 87%) como un aceite incoloro.

Datos de 82: $R_f = 0.44$ (20% EtOAc-hexano); $[\alpha]_D^{20} = +33.1$ ($c = 0.59$); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 0.88 (t, 3 H, $J = 7.2$ Hz, Me-*n*-Bu), 1.00 (s, 9 H), 1.32 (sext ap, 2 H, $J = 7.0$ Hz, *n*-Bu), 1.40-1.51 (m, 2 H), 2.20-2.29 (m, 4 H), 2.31 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 3.58 (td, 2 H, $J = 6.4, 1.6$ Hz, $\text{CH}_2\text{-OTBDPS}$), 5.89 (dt, 1 H, $J = 16.2, 6.0$ Hz, H-3), 5.97 (d, 1 H, $J = 16.6$ Hz, H-4), 6.41 (t, 1 H, $J = 7.6$ Hz, H-6), 7.14 (d, 2 H, $J = 7.8$ Hz), 7.32-7.45 (m, 8 H), 7.58-7.61 (m, 4 H); $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ 13.7, 19.0, 21.2, 22.2, 26.6 (3 C), 27.7, 31.0, 36.6, 62.9, 121.3, 125.3, 127.4 (2 C), 129.4 (2 C), 133.2 (2 C), 133.3, 133.5, 140.8, 141.0; **IR** (película): 3070, 3049, 2957, 2858, 1589, 1491, 1463, 1471, 1427, 1380, 1361, 1303, 1214, 1084, 1051, 1015, 964, 822, 808, 740, 702, 688, 614, 506 cm^{-1} ; **HRMS** (ES) calcd para $\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{NaO}_2\text{SSi}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 553.2567; **encontrado**: 553.2582.

V.8.5 Procedimiento general de la cicloadición Diels-Alder intermolecular del dieno **59a**.

A una disolución de **59a** en tolueno (10 mL/mmol) a temperatura ambiente se añadió el dienófilo (1.2-1.5 equiv). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente hasta observar la desaparición del sustrato de partida (CCF). Una vez completada la reacción, el disolvente se eliminó a presión reducida dando lugar a un crudo que se purificó por cromatografía en columna empleando la mezcla adecuada de disolventes.

V.8.5.1 Síntesis del ácido (+)-(4a*S*,7*R*,8*R*,8a*R*,*S*₅)-7-*n*-Butil-1-oxo-6-(*p*-tolilsulfinil)-3,4,4a,7,8,8a-hexahidro-1*H*-isocromen-8-carboxílico, **83** y del ácido (4a*R*,7*S*,8*S*,8a*S*,*S*₅)-7-*n*-Butil-1-oxo-6-(*p*-tolilsulfinil)-3,4,4a,7,8,8a-hexahidro-1*H*-isocromen-8-carboxílico, **84**.



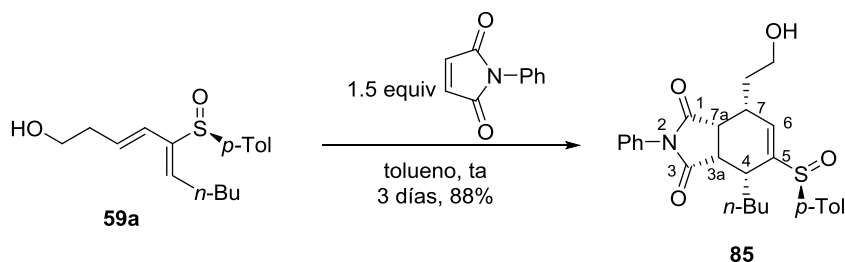
A partir de **59a** (835 mg, 2.85 mmol, 1.0 equiv) y anhídrido maléico (335 mg, 3.42 mmol, 1.2 equiv) siguiendo el procedimiento general (7 días) se obtuvieron **83** y **84** en una relación (85:15). El cicloaducto primario no pudo ser aislado ya que se produjo la apertura del anhídrido y lactonización directamente en el crudo de la reacción. La purificación cromatográfica (80-100% EtOAc-hexano/1-20% MeOH-EtOAc) condujo a una mezcla de **83** y **84** en relación 85:15 contaminada con un tercer producto no identificado, posiblemente procedente de descomposición del anhídrido maléico (730 mg, 1.87 mmol, 66%), como un sólido marrón. Tras

sucesivas recristalizaciones en CH₂Cl₂-hexano, se pudo aislar el diastereómero mayoritario dando lugar a **83** puro (466 mg, 1.19 mmol, 42%) como un sólido blanco y a una mezcla 54:46 de **83** y **84** (230 mg, 0.58 mmol, 21%).

Datos de 83: R_f = 0.18 (80% EtOAc-hexano); pf = 195-200 °C $[\alpha]_D^{20}$ = +6.7 (c = 0.90); **¹H RMN** (300 MHz-COSY) δ 0.86 (t, 3 H, J = 7.1 Hz, Me-*n*-Bu), 1.09-1.35 (m, 4 H, *n*-Bu), 1.43-1.56 (m, 1 H, *n*-Bu), 1.90-2.03 (m, 2 H, H-4, *n*-Bu), 2.10-2.15 (m, 1 H, H-7), 2.20-2.32 (m, 1 H, H-4), 2.39 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 2.56-2.61 (m, 1 H, H-8), 3.11-3.21 (m, 1 H, H-4a), 3.48 (dd, 1 H, J = 8.8, 4.3 Hz, H-8a), 4.28-4.41 (m, 2 H, H-3), 6.56 (d, 1 H, J = 2.9 Hz, H-5), 7.26 (d, 2 H, J = 8.2 Hz), 7.46 (d, 2 H, J = 8.2 Hz), 10.2 (s ancho, 1 H, CO₂H); **¹³C RMN** (75 MHz) δ 13.8, 21.5, 22.6, 28.3, 31.9, 34.2, 34.9, 38.7, 45.8, 53.4, 66.8, 126.6 (2 C), 130.4 (2 C), 138.3, 143.2, 149.6 (2 C), 171.3, 175.3; **NOESY-2D** (400 MHz): se observan picos de correlación entre H-8a y H-4a, entre H-8a y H-8 y entre H-8 y H-7; **IR** (KBr): 2957, 2925, 1727, 1595, 1400, 1306, 1252, 1176, 1140, 1107, 1083, 1024, 811, 734, 704, 627, 512, 494, 482 cm⁻¹; **HRMS** (ES) calcd para C₂₁H₂₇O₅S $[M+H]^+$: 391.1574; **encontrado**: 391.1579.

Datos parciales de 84 de la mezcla: R_f = 0.18 (80% EtOAc-hexano); **¹H RMN** (300 MHz) δ 0.76 (t, J = 7.2 Hz, 3 H, Me-*n*-Bu), 1.07-1.34 (m), 2.05-2.14 (m), 2.35 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 2.81 (m, 1 H, H-8), 3.05-3.12 (m, 2 H), 3.32 (dd, J = 9.4, 4.8 Hz, 1 H, H-8a), 4.29-4.44 (m, 2 H, H-3), 6.46 (s ancho, H-5), 7.26 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.45 (d, J = 8.1 Hz, 2 H).

V.8.5.2 Síntesis de (+)-(3a*R*,4*R*,7*S*,7a*R*,*S*_S)-7-(2-Hidroxietil)-4-*n*-butil-2-fenil-5-(*p*-tolilsulfinil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-2*H*-isoindol-1,3-diona, **85**.

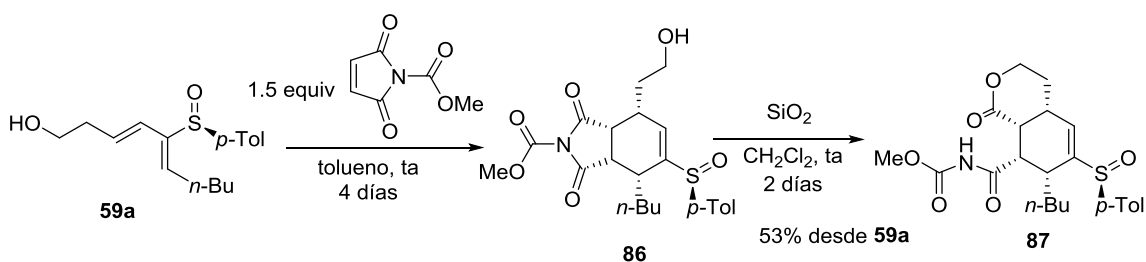


A partir de **59a** (155 mg, 0.53 mmol, 1.0 equiv) y *N*-fenilmaleimida (138 mg, 0.79 mmol, 1.5 equiv) siguiendo el procedimiento general (3 días) se obtuvo **85**. La purificación cromatográfica (30-80% EtOAc-hexano) condujo a **85** como un único diastereómero (211 mg, 0.47 mmol, 88%) como un sólido blanco que se recristalizó en EtOAc-hexano.

Datos de 85: R_f = 0.11 (80% EtOAc-hexano); pf = 173-175 °C; $[\alpha]_D^{20}$ = +11.5 (c = 0.70); **¹H RMN** (300 MHz-COSY) δ 0.77 (t, 3 H, J = 7.2 Hz, Me-*n*-Bu), 0.98-1.11 (m, 1 H, *n*-Bu), 1.13-1.27 (m, 2 H, *n*-Bu), 1.33-1.44 (m, 1 H, *n*-Bu), 1.48-1.63 (m, 1 H, *n*-Bu), 2.08-2.23 (m, 2 H), 2.31-2.45 (m, 1 H), 2.38 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 2.48-2.55 (m, 1 H, H-4), 2.82-2.91 (m, 1 H, H-7), 3.38 (dd, 1 H, J = 8.7, 5.5 Hz, H-3a), 3.47 (dd, 1 H, J = 8.7, 7.1 Hz, H-7a), 3.77-3.99 (m, 1 H), 3.91-3.99 (m, 1 H), 6.81 (dd, 1 H, J = 4.3, 2.2 Hz, H-6), 7.17-7.21 (m, 2 H), 7.25 (d, 2 H, J = 8.5

Hz, *p*-Tol), 7.33-7.46 (m, 3 H), 7.50 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz, *p*-Tol); ^{13}C RMN (75 MHz) δ 13.7, 21.5, 22.3, 25.6, 29.6, 33.4, 34.6, 38.4, 42.7, 42.8, 60.8, 126.6 (2 C), 126.9 (2 C), 128.7, 129.1 (2 C), 130.3 (2 C), 131.5, 134.8, 139.7, 142.7, 146.5, 175.4, 176.2; IR (KBr): 3405, 2955, 2870, 1708, 1596, 1499, 1456, 1385, 1181, 1039, 811, 754, 692, 624, 500 cm^{-1} ; HRMS (ES) calcd para $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{NO}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 466.2047; encontrado: 466.2048.

V.8.5.3 Síntesis de (3a*R*,4*R*,7*S*,7a*R*,*S*_S)-7-(2-Hidroxietil)-4-*n*-butil-2-metoxicarbonil-5-(*p*-tolilsulfinil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-2*H*-isoindol-1,3-diona, **86 y (+)-(4a*S*,7*R*,8*R*,8a*R*,*S*_S)-7-*n*-Butil-1-oxo-6-(*p*-tolilsulfinil)-3,4,4a,7,8,8a-hexahidro-1*H*-isocromeno-8-carbonilcarbamato de metilo, **87**.**

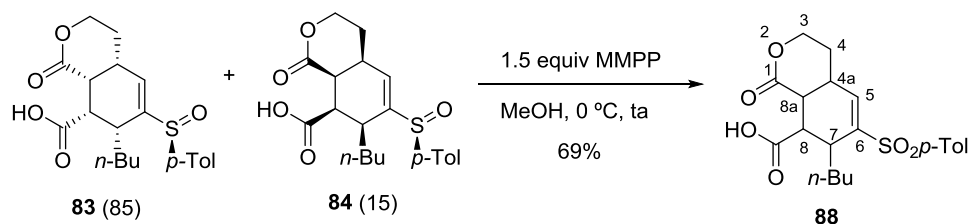


A partir de **59a** (339 mg, 1.16 mmol, 1.0 equiv) y *N*-metoxicarbonil maleimida (270 mg, 1.74 mmol, 1.5 equiv), siguiendo el procedimiento general (4 días), se obtuvo **86**. En este caso el cicloaducto no resultó ser estable a la purificación cromatográfica ya que en gel de sílice se promueve la apertura de la imida y la lactonización. Por este motivo se decidió tratar directamente el crudo de la reacción de cicloadición en gel de sílice (2 g/mmol) en diclorometano para promover la total evolución del cicloaducto **86** a la lactona **87**. La evolución se siguió por CFC y la reacción se completó tras 2 días a ta. Se eliminó el disolvente a presión reducida y el crudo resultante se filtró empleando una mezcla 30% MeOH/EtOAc. Los disolventes fueron de nuevo eliminados a presión reducida, generando un crudo que se purificó por cromatografía en columna (70-100% EtOAc-hexano/1-10% MeOH-EtOAc) para dar lugar a **87** (277 mg, 0.62 mmol, 53% desde **59a**) como un sólido blanco. El sólido fue recrystalizado empleando una mezcla EtOAc/hexano.

Datos 87: $R_f = 0.40$ (20% MeOH-EtOAc); $\text{pf} = 100-103$ °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +76.7$ ($c = 1.07$); ^1H RMN (500 MHz-COSY) δ 0.84 (t, 3 H, $J = 7.3$ Hz, Me-*n*-Bu), 1.18-1.35 (m, 6 H, *n*-Bu), 2.01-2.08 (m, 1 H, H-4), 2.12-2.25 (m, 2 H, H-4, H-7), 2.37 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 2.96-3.01 (m, 1 H, H-8), 3.14-3.15 (m, 1 H, H-4a), 3.46-3.50 (m, 1 H, H-8a), 3.71 (s, 3 H, MeO), 4.34-4.41 (m, 2 H, H-3), 6.52 (d, 1 H, $J = 2.9$ Hz, H-5), 7.26 (d, 2 H, $J = 7.9$ Hz), 7.47 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz), 8.70-8.85 (s ancho, 1 H, NH); ^{13}C RMN (125 MHz) δ 13.8, 21.5, 22.6, 27.7, 30.9, 31.7, 34.5, 35.8, 39.3, 48.0, 52.9, 67.2, 126.4, 128.2, 129.0, 130.3, 138.8, 142.9, 151.9, 171.1, 172.1; NOESY-2D (500 MHz) se observan puntos de correlación entre H-8a y H-4a, H-8a y H-8, H-8 y H-7, H-4a y H-7; IR (KBr): 3444, 2957, 2927, 2871, 1777, 1722, 1644, 1516, 1400, 1250, 1173, 1143, 1083,

1048, 811, 777, 733, 702, 625 cm^{-1} ; **HRMS** (ES) calcd para $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{NO}_6\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 448.1788; **encontrado**: 448.1802.

V.8.6 Síntesis del ácido 7-*n*-Butil-1-oxo-6-tosil-3,4,4a,7,8,8a-hexahidro-1*H*-isocromen-8-carboxílico, **88**.



A una disolución de una mezcla 85:15 de **83:84** (40 mg, 0.10 mmol, 1.0 equiv) en MeOH anhidro (10 mL/mmol), se añadió monoperoxifalato de magnesio MMPP (76 mg, 0.15 mmol, 1.5 equiv). La temperatura de la reacción se dejó subir lentamente hasta temperatura ambiente y se mantuvo a esta temperatura hasta observar la desaparición del sustrato de partida (16 h, CCF). Una vez completada la reacción, se hidrolizó con disolución 1 M de ditionito de sodio (0.3 mL), se diluyó con H_2O y se extrajo con CH_2Cl_2 (x3). El extracto orgánico se lavó con disolución saturada de NaCl, se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna (80-100% EtOAc-hexano/5-20% MeOH-EtOAc) para dar lugar a **88** (28 mg, 0.069 mmol, 69%) como un aceite incoloro.

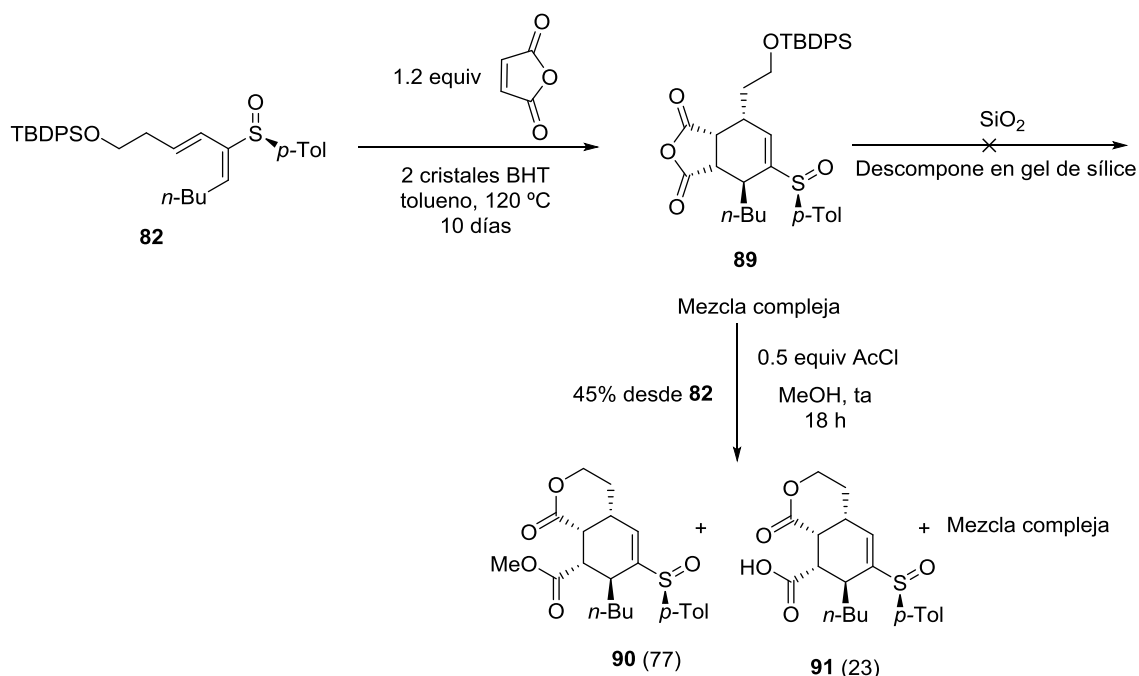
Datos de 88: $R_f = 0.44$ (20% MeOH-EtOAc); $^1\text{H RMN}$ (400 MHz-COSY) δ 0.76 (t, 3 H, $J = 7.3$ Hz, Me-*n*-Bu), 1.10 (sext ap, 2 H, $J = 7.3$ Hz, *n*-Bu), 1.21-1.41 (m, 2 H, *n*-Bu), 1.46-1.59 (m, 2 H, *n*-Bu), 1.88-1.96 (m, 1 H, H-4), 2.19-2.29 (m, 1 H, H-4), 2.40 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 2.79 (s ancho, 1 H, H-7), 2.83-2.87 (m, 1 H, H-8), 3.12-3.21 (m, 1 H, H-4a), 3.42 (dd, $J = 9.4, 4.3$ Hz, 1 H, H-8a), 4.30-4.39 (m, 2 H, H-3), 6.90 (d, 1 H, $J = 3.4$ Hz, H-5), 7.30 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz, *p*-Tol), 7.68 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz, *p*-Tol); $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz) δ 13.7, 21.6, 22.6, 27.8, 30.8, 30.9, 34.1, 35.1, 38.2, 45.7, 66.9, 127.8 (2 C), 129.9 (2 C), 136.5, 138.1, 144.7, 146.5, 171.2, 175.4; **IR** (película): 3418, 1723, 1644, 1400, 1300, 1144, 1087, 673 cm^{-1} ; **HRMS** (ES) calcd para $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{O}_6\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 407.1523; **encontrado**: 407.1530.

V.8.7 Procedimiento general de la cicloadición Diels-Alder intermolecular del sulfinil dieno **82**.

A una disolución **82** en tolueno (5-10 mL/mmol) a temperatura ambiente se añadió el correspondiente dienófilo (2-3 equiv) y dos cristales de BHT. La disolución resultante se calentó a reflujo de tolueno hasta observar la desaparición del sustrato de partida (CCF o RMN). Una vez completada la reacción se eliminó el disolvente a presión reducida dando lugar a un crudo de reacción que se purificó por cromatografía en gel de sílice empleando la mezcla adecuada

de disolventes, en aquellos casos donde el producto resultó estable a las condiciones cromatográficas.

V.8.7.1 Síntesis de (-)-(4a*S*,7*S*,8*R*,8a*R*,*S*₅)-7-*n*-Butil-1-oxo-6-(*p*-tolilsulfinil)-3,4,4a,7,8,8a-hexahidro-1*H*-isocromen-8-carboxilato de metilo, **90 y del ácido (-)-(4a*S*,7*S*,8*R*,8a*R*,*S*₅)-7-*n*-Butil-1-oxo-6-(*p*-tolilsulfinil)-3,4,4a,7,8,8a-hexahidro-1*H*-isocromen-8-carboxílico, **91**.**



A partir de **82** (3.108 g, 6.18 mmol, 1.0 equiv) y anhídrido maléico (1.515 mg, 15.45 mmol, 2.5 equiv), siguiendo el procedimiento general (10 días), se obtuvo **89** en una mezcla compleja de productos que no pudieron ser ni purificados ni caracterizados. La reacción se monitorizó mediante ¹H RMN ya que el cicloaducto **89** descompone en sílice, impidiendo por tanto el seguimiento de la reacción mediante CCF. Dado que el cicloaducto no resultó ser estable a la purificación cromatográfica, se decidió llevar a cabo la desprotección del grupo hidroxilo en medio ácido para promover la lactonización en el medio de desprotección. El cicloaducto **89** no pudo ser caracterizado ni total ni parcialmente debido a la complejidad de la mezcla de productos del crudo.

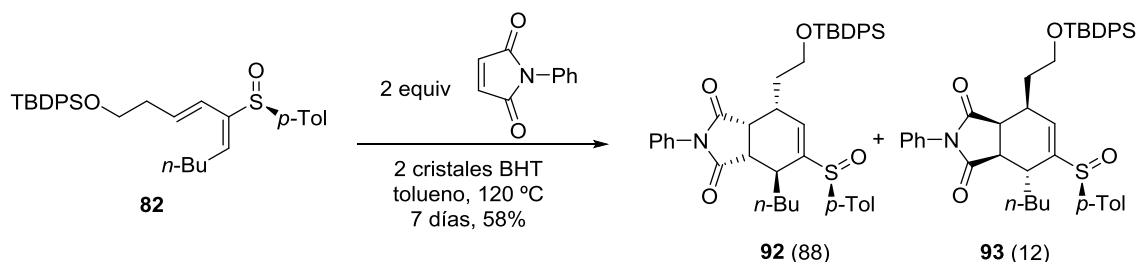
Para llevar a cabo la desililación de **89**, el crudo de la reacción de cicloadición Diels-Alder (4.648 g de crudo) se disolvió en MeOH anhidro (5 mL x mmol). A esta disolución, bajo constante agitación y atmósfera de argón, se añadió gota a gota cloruro de acetilo (0.26 mL, 3.7 mmol, 0.5 equiv). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h hasta observar mediante RMN que no se producía evolución de la mezcla compleja que constituía el crudo de reacción. Dado que **89** no resultaba estable en gel de sílice, la reacción no pudo monitorizarse por CCF. Una vez completada la reacción, el disolvente se eliminó a presión reducida y el

crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (30-100% EtOAc-hexano/5-20% MeOH-EtOAc). La purificación cromatográfica dio lugar a **90** (888 mg, 2.19 mmol, 35% desde **82**) y a **91** (250 mg, 0.64 mmol, 10% desde **82**), ambos como sólidos blancos, y a fracciones mezcla complejas de productos que no pudieron ser identificados ni caracterizados. Ambos productos fueron recristalizados: **90** se recristalizó empleando una mezcla EtOAc/hexano dando lugar a 600 mg (1.48 mmol, 24% desde **82**) y **91** se recristalizó empleando una mezcla CH₂Cl₂/hexano generando 60 mg (0.15 mmol, 2% desde **82**).

Datos 90: R_f = 0.24 (70% EtOAc-hexano); pf = 133-136 °C; $[\alpha]_D^{20}$ = -37.1 (c = 0.51); 1H RMN (300 MHz-COSY) δ 0.80-0.82 (m, 3 H, Me-*n*-Bu), 1.13-1.39 (m, 5 H, *n*-Bu), 1.48-1.65 (m, 1 H, *n*-Bu), 1.86-1.92 (m, 1 H, H-4), 2.27 (dt, 1 H, J = 12.8, 4.3 Hz, H-4), 2.35 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 2.71-2.75 (m, 1 H, H-7), 2.87-2.98 (m, 1 H, H-4a), 3.08 (m, 1 H, H-8a), 3.12 (s, 3 H, MeO), 3.43-3.47 (m, 1 H, H-8), 4.31-4.40 (m, 1 H, H-3), 4.48-4.54 (m, 1 H, H-3), 6.41 (d, 1 H, J = 2.5 Hz, H-5), 7.27 (d, 2 H, J = 8.0 Hz, *p*-Tol), 7.39 (d, 2 H, J = 8.1 Hz, *p*-Tol); ^{13}C RMN (75 MHz) δ 13.6, 21.1, 22.0, 27.3, 28.9, 32.9, 33.5, 35.1, 36.4, 44.0, 51.6, 68.7, 124.8, 129.7, 133.8, 139.2, 141.2, 146.4, 171.6, 172.5; IR (KBr): 2956, 2930, 2871, 1731, 1645, 1596, 1492, 1477, 1455, 1436, 1403, 1371, 1353, 1303, 1252, 1206, 1161, 1092, 1082, 1038, 1016, 984, 911, 810, 732, 647, 531 cm⁻¹; HRMS (ES) calcd para C₂₂H₂₉O₅S [M+H]⁺: 405.1730; **encontrado**: 405.1716.

Datos de 91: R_f = 0.40 (20% MeOH-EtOAc); pf = 190-195 °C; $[\alpha]_D^{20}$ = -55.4 (c = 1.46); 1H RMN (300 MHz-COSY) δ 0.80-0.84 (m, 3 H, Me-*n*-Bu), 1.11-1.34 (m, 5 H, *n*-Bu), 1.40-1.56 (m, 1 H, *n*-Bu), 1.87-1.99 (m, 1 H, H-4), 2.21 (dt, 1 H, J = 13.1, 4.1 Hz, H-4), 2.34 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 2.71-2.81 (m, 1 H, H-7), 2.88-3.03 (m, 1 H, H-4a), 3.12 (m, 1 H, H-8a), 3.46-3.47 (m, 1 H, H-8), 4.38 (t, 1 H, J = 12.1 Hz, H-3), 4.51-4.55 (m, 1 H, H-3), 6.43 (d, 1 H, J = 1.9 Hz, H-5), 7.25 (d, 2 H, J = 8.1 Hz, *p*-Tol), 7.38 (d, 2 H, J = 8.0 Hz, *p*-Tol); ^{13}C RMN (75 MHz) δ 13.7, 21.2, 22.0, 27.4, 28.8, 32.9, 33.1, 35.5, 36.4, 43.8, 68.9, 125.0, 129.9, 134.1, 138.3, 141.8, 146.2, 171.8, 175.6; IR (KBr): 3429, 2956, 1716, 1645, 1402, 1304, 1252, 1215, 1082, 1007, 806, 701, 666 cm⁻¹; HRMS (ES) calcd para C₂₁H₂₇O₅S [M+H]⁺: 391.1574; **encontrado**: 391.1605.

V.8.7.2 Síntesis de (3a*R*,4*S*,7*S*,7a*R*,*S_S*)-7-[2-(*tert*-Butildifenilsililoxi)etil]-4-*n*-butil-2-fenil-5-(*p*-tolilsulfinil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-2*H*-isoindol-1,3-diona, **92 y (3a*S*,4*R*,7*R*,7a*S*,*S_S*)-7-[2-(*tert*-Butildifenilsililoxi)etil]-4-*n*-butil-2-fenil-5-(*p*-tolilsulfinil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-2*H*-isoindol-1,3-diona, **93**.**

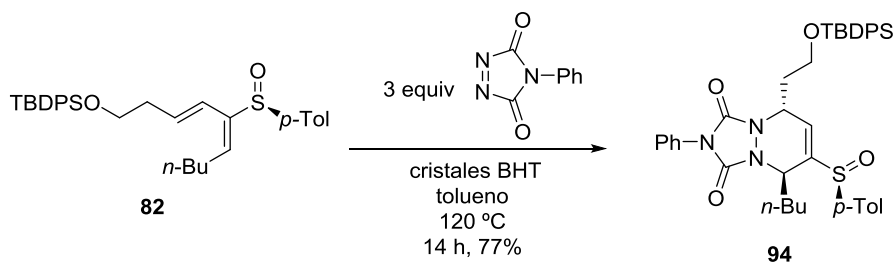


A partir de **82** (22 mg, 0.044 mmol, 1.0 equiv) y *N*-fenilmaleimida (15 mg, 0.088 mmol, 2.0 equiv) siguiendo el procedimiento general (7 días) se obtuvieron **92** y **93** en una relación diastereomérica (88:12). El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna (80-100% CH₂Cl₂-hexano/1-5% EtOAc-CH₂Cl₂) dando lugar a una mezcla inseparable de los diastereómeros **92** y **93** (18 mg, 0.025 mmol, 58%) como un aceite incoloro.

Datos parciales de 92 de la mezcla: *R_f* = 0.29 (20% EtOAc-hexano); ¹H RMN (400 MHz-COSY) δ 0.81 (t, 3 H, *J* = 7.1 Hz, Me-*n*-Bu), 1.05 (s, 9 H), 1.09-1.29 (m, 4 H, *n*-Bu), 1.33-1.50 (m, 2 H, *n*-Bu), 2.05-2.15 (m, 1 H, CH₂-CH₂-OTBDPS), 2.25 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 2.25-2.33 (m, 1 H, CH₂-CH₂-OTBDPS), 2.88 (dd, 1 H, *J* = 10.3, 3.7 Hz, H-4), 3.07-3.24 (m, 3 H, H-7, H-7a, H-3a), 3.89-3.99 (m, 2 H, CH₂-CH₂-OTBDPS), 6.53 (d, 1 H, *J* = 3.1 Hz, 1 H, H-6), 6.99 (m, 2 H), 7.09 (d, 2 H, *J* = 8.4 Hz); ¹³C RMN (100 MHz) δ 13.8, 19.2, 21.3, 22.2, 26.9, 29.5, 31.8, 31.9, 35.5, 42.5, 43.8, 61.1, 124.8, 125.9, 127.7, 128.6, 129.7, 129.8, 129.9, 135.5, 141.7, 175.8, 176.6; IR (película): 3070, 2956, 2930, 2858, 1712, 1597, 1499, 1471, 1428, 1380, 1265, 1183, 1111, 1085, 1049, 1016, 956, 822, 809, 737, 703, 690, 614, 503 cm⁻¹; HRMS (ES) calcd para C₄₃H₅₀NO₄SSi [M+H]⁺: 704.3224; encontrado: 704.3240.

Datos parciales de 93 de la mezcla: *R_f* = 0.29 (20% EtOAc-hexano); ¹H RMN (400 MHz-COSY) δ 0.87 (t, 3 H, *J* = 7.1 Hz, Me-*n*-Bu), 2.18 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 6.67 (d, 1 H, *J* = 3.1 Hz, H-6); ¹³C RMN (100 MHz) δ 22.4, 30.0, 31.3, 33.0, 33.7, 33.8, 35.9, 42.5, 44.8, 125.0, 128.1, 128.2, 128.6, 130.0, 142.1, 175.9, 176.1.

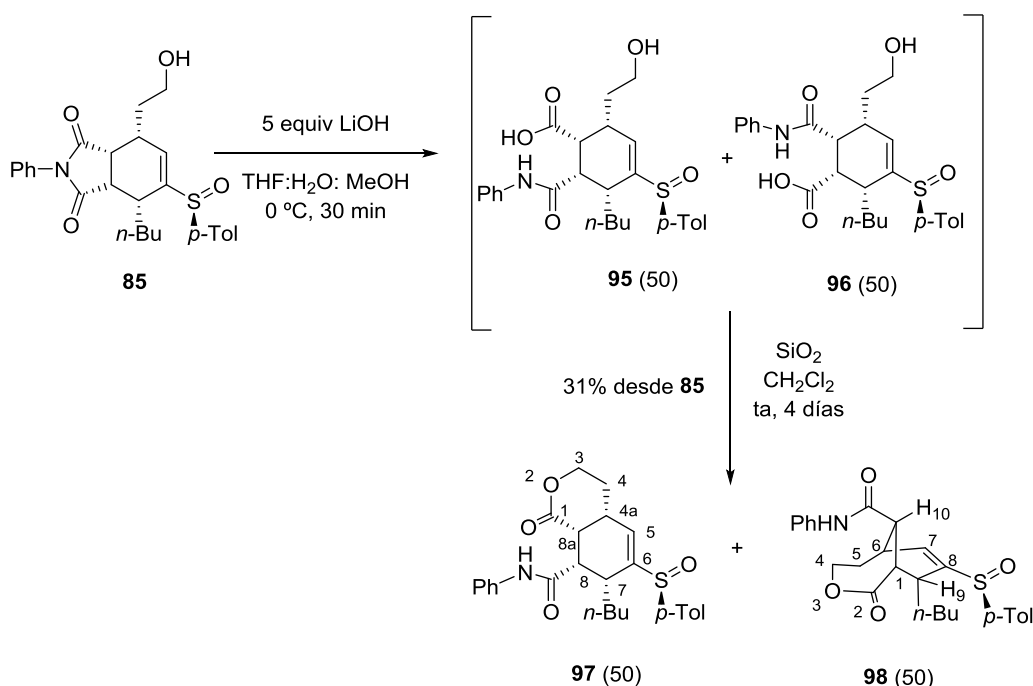
V.8.7.3 Síntesis de (-)-(5*R*,8*R*,*S*₅)-8-[2-(*terc*-Butildifenilsililo)etil]-5-*n*-butil-2-fenil-6-(*p*-tolilsulfinil)-2*H*-[1,2,4]triazolo[1,2-*a*]piridazina-1,3(5*H*,8*H*)-diona, 94.



A partir de **82** (32 mg, 0.064 mmol, 1.0 equiv) y 4-fenil-1,2,4-triazol-3,5-diona (33 mg, 0.19 mmol, 3.0 equiv) siguiendo el procedimiento general (14 h) se obtuvo **94** como único diastereómero. La purificación cromatográfica (5-20% EtOAc-hexano) condujo a **94** (35 mg, 0.049 mmol, 77%) como un aceite amarillo.

Datos de 94: $R_f = 0.16$ (20% EtOAc-hexano); $[\alpha]_D^{20} = -130.2$ ($c = 3.50$); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz-COSY) δ 0.80 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H, Me-*n*-Bu), 1.08 (s, 9 H), 1.11-1.29 (m, 4 H, *n*-Bu), 1.66-1.77 (m, 1 H, CH₂-CH₂-OTBDPS), 1.77-1.90 (m, 1 H, *n*-Bu), 1.97-2.12 (m, 1 H, *n*-Bu), 2.21-2.35 (m, 1 H, CH₂-CH₂-OTBDPS), 2.39 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 3.63-3.73 (m, 1 H, CH₂-CH₂-OTBDPS), 3.81 (q ap, $J = 5.4$ Hz, 1 H, CH₂-CH₂-OTBDPS), 4.54 (t, $J = 4.5$ Hz, 1 H, H-5), 4.95 (dt, $J = 9.4$, 4.0 Hz, 1 H, H-8), 6.87 (d, $J = 4.2$ Hz, 1 H, H-7), 7.25 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.33-7.47 (m, 13 H), 7.63-7.68 (m, 4 H); $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz) δ 13.8, 19.1, 21.4, 22.5, 26.8 (3 C), 32.9, 33.9, 52.9, 53.2, 60.2, 124.5, 125.3, 127.8, 127.9, 128.3, 129.1, 129.9, 130.0, 130.3, 130.9, 132.7, 132.8, 133.1, 135.4, 135.5, 137.9, 142.1, 142.4, 151.4, 151.5; **IR** (película): 3051, 2958, 2931, 2859, 1771, 1715, 1598, 1503, 1457, 1412, 1362, 1266, 1186, 1132, 1111, 1086, 1054, 1015, 822, 810, 768, 737, 703, 688, 645, 500 cm⁻¹; **HRMS** (ES) calcd para C₄₁H₄₇N₃NaO₄SSi [M+Na]⁺: 728.2949; **encontrado**: 728.2961.

V.8.8 Síntesis de (+)-(4a*S*,7*R*,8*R*,8a*R*,*S*₅)-7-*n*-Butil-1-oxo-*N*-fenil-6-(*p*-tolilsulfinil)-3,4,4a,7,8,8a-hexahidro-1*H*-isocromen-8-carboxamida, **97 y (+)-(1*R*,6*S*,9*R*,10*R*,*S*₅)-9-*n*-Butil-2-oxo-*N*-fenil-8-(*p*-tolilsulfinil)-3-oxabicyclo[4.3.1]dec-7-eno-10-carboxamida, **98**.**



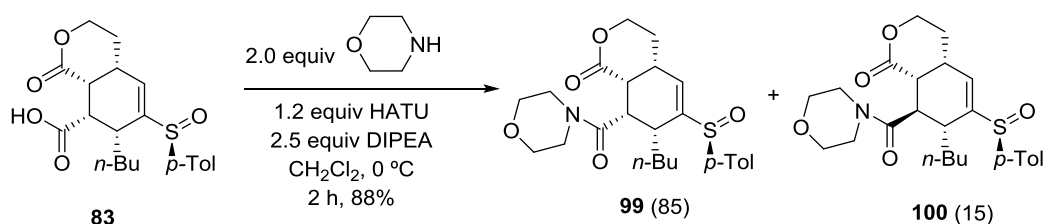
A una disolución de **85** (118 mg, 0.2 mmol, 1.0 equiv) en una mezcla 3:1:1 THF:H₂O:MeOH (10 mL/mmol) a 0 °C se añadió hidróxido de litio (31 mg, 1.3 mmol, 5.0 equiv). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos hasta la desaparición del sustrato de partida (CCF). Una vez completada la reacción se acidificó empleando una disolución de HCl 1 M, se extrajo con EtOAc (x3), se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo resultante, constituido por una mezcla 50:50 de **95** y **96**, no pudo ser purificado ya que los productos mostraron una clara tendencia a lactonizar de forma espontánea. Por ello, se decidió forzar directamente el proceso de lactonización del crudo resultante de la apertura de la imida mediante tratamiento en gel de sílice. Para ello, el crudo se diluyó en CH₂Cl₂ (10 ml/mmol de **85**) y a la disolución resultante se añadió gel de sílice (520 mg, 2 g/mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 días hasta observarse por CCF la formación de las lactonas **97** y **98** en una relación 50:50. El crudo se filtró a vacío empleando EtOAc como disolvente y el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación cromatográfica (50-100% EtOAc-hexano) dio lugar a **97** puro (10 mg, 0.022 mmol, 8% para las dos etapas) como un sólido blanco que se recrystalizó en EtOAc/hexano, a **98** puro (14 mg, 0.031 mmol, 12% para las dos etapas) como un aceite incoloro, y a una fracción mezcla **97:98** en relación 66:34 (12 mg, 0.026 mmol, 10% para las dos etapas). El rendimiento total de la formación de las lactonas **97** y **98** desde **85** (dos etapas) resultó de 31%.

Datos de 97: R_f = 0.42 (100% EtOAc); pf = 198-200 °C $[\alpha]_D^{20}$ = +21.3 (c = 0.32); ¹H RMN (400 MHz-COSY) δ 0.87 (t, 3 H, J = 6.9 Hz, Me-*n*-Bu), 1.12-1.42 (m, 5 H, *n*-Bu), 1.74-1.99 (m, 2

H, H-4, *n*-Bu), 2.21-2.32 (m, 2 H, H-4, H-7), 2.35 (s, 3 H, Me-*p*Tol), 2.54 (dd, 1 H, $J = 12.2, 3.2$ Hz, H-8a), 2.85-2.95 (m, 1 H, H-4a), 3.27 (d, 1 H, $J = 3.1$ Hz, H-8), 4.40 (td, 1 H, $J = 11.5$ Hz, 4.6 Hz, H-3), 4.53 (ddd, 1 H, $J = 11.5, 5.5, 2.4$ Hz, H-3), 6.63 (t ap, 1 H, $J = 1.1$ Hz, H-5), 7.04 (t, 1 H, $J = 7.2$ Hz), 7.21-7.33 (m, 6 H), 7.63 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz), 7.78 (s, 1 H); $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz) δ 13.8, 21.5, 22.5, 29.0, 29.8, 32.3, 33.4, 37.2, 43.2, 53.4, 69.6, 119.6, 124.2, 127.5, 128.7, 128.8, 130.1, 137.6, 138.5, 142.9, 147.0, 169.1, 172.8; **NOESY-2D** (400 MHz): se observan puntos de cruce entre H-8a y H-4a, entre H-8a y H-8 y entre H-8a y H-7. **IR** (KBr): 3307, 2927, 2860, 1732, 1683, 1599, 1542, 1403, 1310, 1247, 1204, 1171, 1082, 1041, 1014, 903, 809, 755, 693, 626 cm^{-1} ; **HRMS** (ES) calcd para $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{NO}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 466.2047; **encontrado**: 466.2057.

Datos de 98: $R_f = 0.47$ (100% EtOAc); $[\alpha]_D^{20} = +46.2$ ($c = 0.57$); $^1\text{H RMN}$ (400 MHz-COSY) δ 0.83 (t, 3 H, $J = 7.1$ Hz, Me-*n*-Bu), 1.14-1.50 (m, 6 H, *n*-Bu), 1.85-1.97 (m, 1 H, H-5), 2.17 (s, 3 H, Me-*p*Tol), 2.19-2.34 (m, 2 H, H-5, H-9), 3.33 (s, 2 H, H-6, H-10), 3.62 (s, 1 H, H-1), 4.33 (t, 2 H, $J = 4.9$ Hz, H-4), 6.61 (s, 1 H, H-7), 7.12 (d, 2 H, $J = 7.8$ Hz), 7.21-7.35 (m, 5 H), 7.48 (d, 2 H, $J = 8.0$ Hz); $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ 13.8, 21.3, 22.3, 28.1, 29.6, 31.4, 33.7, 35.1, 38.9, 44.9, 66.6, 119.8, 124.3, 126.1, 128.7, 129.1, 130.1, 137.5, 138.5, 142.8, 147.3, 170.2, 172.1; **IR** (película): 3270, 2928, 1716, 1684, 1545, 1499, 1442, 1399, 1310, 1269, 1284, 1178, 1083, 1036, 1014, 809, 756, 693, 625 cm^{-1} ; **HRMS** (ES) calcd para $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{NO}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 466.2047; **encontrado**: 466.2053.

V.8.9 Síntesis de (4a*S*,7*R*,8*R*,8a*R*,*S*₅)-7-*n*-Butil-8-(morfolín-4-carbonil)-6-(*p*-tolilsulfinil)-3,4,4a,7,8,8a-hexahidro-1*H*-isocromen-1-ona, **99**.



A una disolución a temperatura ambiente de **83** (1.162 g, 2.98 mmol, 1.0 equiv) en CH_2Cl_2 (3 ml/mmol) se añadió diisopropiletilamina, DIPEA (0.88 ml, 5.03 mmol, 2.5 equiv) y morfolina (0.35 mmol, 4.02 mmol, 2.0 equiv). La disolución se llevó a 0 °C y se añadió HATU (918 mg, 2.414 mmol, 1.2 equiv). La disolución se agitó a 0 °C hasta observar la desaparición del sustrato de partida (3 h, CCF). Una vez completada la reacción se hidrolizó con una disolución de HCl 10%, se llevó a pH neutro con NaHCO_3 saturado y se extrajo con CH_2Cl_2 (x3). La fase orgánica se lavó con una disolución saturada de NaCl (x2), se secó con MgSO_4 anhidro, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. Este procedimiento dio lugar a un crudo compuesto por una mezcla 85:15 de la amida **99** y su epímero **100**. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna (0-20% MeOH-EtOAc) dando lugar a una mezcla inseparable de **99** y **100** en relación 85:15 (1.065 g, 2.62 mmol, 88%) como un aceite incoloro.

Datos parciales de 99 de la mezcla: $R_f = 0.18$ (80% EtOAc-hexano); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 0.71 (t, 3 H, $J = 6.9$ Hz, Me-*n*-Bu), 0.80-0.91 (m, 1 H, *n*-Bu), 1.00-1.42 (m, 2 H, *n*-Bu), 1.26-1.47 (m, 2 H, *n*-Bu), 1.47-1.61 (m, 1 H, *n*-Bu), 1.83-1.89 (m, 1 H, H-4), 2.10-2.16 (m, 1 H, H-7), 2.22-2.29 (m, 1 H, H-4), 2.35 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 2.86-2.97 (m, 1 H), 3.00-3.07 (m, 1 H), 3.21-3.35 (m, 1 H), 3.45-3.65 (m, 8 H), 4.26-4.34 (m, 1 H, H-3), 4.40-4.46 (m, 1 H, H-3), 6.65-6.67 (m, 1 H, H-5), 7.23 (d, 2 H, $J = 7.9$ Hz), 7.47 (d, 2 H, $J = 7.9$ Hz); **HRMS** (ES) calcd para $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{NO}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 460.2152; **encontrado**: 460.2157.

V.8.10 Hidrólisis de las lactonas 87, 90 y 99 en medio básico y protección del hidroxilo resultante con grupos de silicio.

MÉTODO A. Procedimiento general de la hidrólisis en medio básico débil, K_2CO_3 .

A una disolución de la correspondiente lactona (1.0 equiv) en una mezcla 1:1 THF:H₂O (10 mL/mmol) se añadieron a temperatura ambiente 1.5 equiv de K_2CO_3 . La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta observar la desaparición del sustrato de partida (CCF). Una vez completada la reacción se acidificó con una disolución 1 M de HCl y se extrajo con CH_2Cl_2 (x4). El extracto orgánico se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo resultante de esta reacción no resultó estable para ninguno de los casos, ya que el producto de apertura de la lactona tendía a revertir a la lactona de partida en un breve periodo de tiempo incluso a baja temperatura. Por ello, el mismo crudo de reacción se sometió rápidamente en todos los casos a condiciones de sililación para protección del grupo hidroxilo.

MÉTODO B. Procedimiento general de hidrólisis en medio básico fuerte, LiOH.

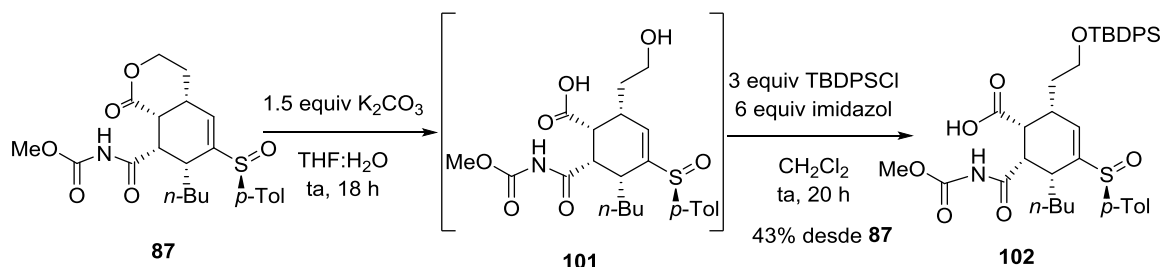
A una disolución a 0 °C de la correspondiente lactona (1.0 equiv) en una mezcla 1:1 THF:H₂O (10 mL/mmol) se añadieron 1.5-2.0 equiv de LiOH. La mezcla se agitó a 0 °C hasta observar la desaparición del sustrato de partida (CCF). Una vez completada la reacción se acidificó con una disolución 1 M de HCl y se extrajo con CH_2Cl_2 (x4). El extracto orgánico se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. Al igual que en la hidrólisis mediante el método A, el crudo resultante de esta reacción no resultó estable y por ello se sometió rápidamente a condiciones de sililación para protección del grupo hidroxilo.

Procedimiento general de la protección de hidroxilo con grupos de silicio.

El crudo de la reacción de hidrólisis de la lactona se disolvió en CH_2Cl_2 (10 mL/mmol). A esta disolución a temperatura ambiente se añadió imidazol (4-6 equiv) y el correspondiente cloruro de sililo (2-3 equiv). La disolución se agitó a temperatura ambiente hasta observar la desaparición del sustrato de partida (CCF). Una vez completada la reacción de sililación, el crudo se trató con una disolución saturada de NH_4Cl , se extrajo con EtOAc, se secó con MgSO_4 anhidro, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna empleando la mezcla adecuada de disolventes para cada

caso. En algunos casos se obtuvo el producto disililado tanto en el grupo hidroxilo como en el grupo ácido.

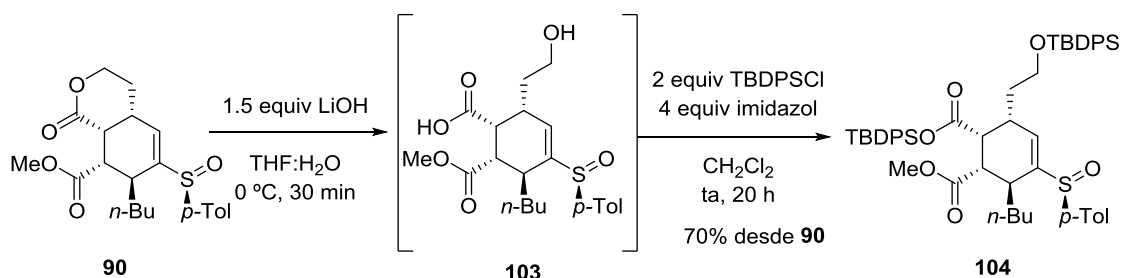
V.8.10.1 Síntesis del ácido (-)-(1*S*,2*S*,5*R*,6*R*,*S*₅)-5-*n*-Butil-2-[2-(*tert*-butildifenilsililo)etil]-6-(metoxicarbonilcarbamoyl)-4-(*p*-tolilsulfinil)ciclohex-3-enecarboxílico, **102.**



A partir de **87** (192 mg, 0.43 mmol, 1.0 equiv) y K_2CO_3 (89 mg, 0.64 mmol, 1.5 equiv) siguiendo el método A para la hidrólisis de lactonas en medio básico (18 h), se obtuvo **101** como crudo (141 mg). El crudo de reacción se sometió rápidamente a las condiciones de sililación del grupo hidroxilo, siguiendo el procedimiento general (20 h) y a partir de **101** (141 mg, 0.34 mmol, 1.0 equiv), imidazol (139 mg, 2.04 mmol, 6.0 equiv) y cloruro de *tert*-butildifenilsililo, TBDPSCI (0.26 mL, 1.02 mmol, 3.0 equiv), se obtuvo **102**. La purificación cromatográfica (10-100% EtOAc-hexano) dio lugar a **102** puro (103 mg, 0.15 mmol, 43% para las dos etapas) como un sólido blanco. El sólido fue recristalizado de EtOAc/hexano.

Datos 102: R_f = 0.35 (100% EtOAc); pf = 90-93 °C; $[\alpha]_D^{20}$ = -6.2 (c = 4.02); 1H RMN (C_6D_6 , 300 MHz) δ 0.68 (t, 3 H, J = 7.2 Hz, Me-*n*-Bu), 0.85-1.07 (m, 2 H), 1.18 (s, 9 H), 1.11-1.36 (m, 3 H), 1.42-1.59 (m, 1 H), 1.63-1.77 (m, 1 H), 1.95 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 2.04-2.11 (m, 2 H), 2.91 (s ancho, 2 H), 3.28 (s ancho, 1 H), 3.35 (s, 3 H, MeO), 3.64-6.81 (m, 2 H, CH_2 -OTBDPS), 6.84 (s ancho, 1 H, H-3), 7.01 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.24-7.33 (m, 6 H), 7.77-7.79 (m, 6 H), 10.30 (s ancho, 1 H); ^{13}C RMN (75 MHz, 70 °C, C_6D_6) δ 13.7, 19.6, 21.0, 22.7, 27.3, 29.2, 31.5, 34.5, 37.4, 37.6, 44.5, 47.4, 52.5, 62.7, 125.9, 128.2, 130.1, 134.3, 136.0, 136.5, 140.7, 141.2, 144.2, 151.8, 173.1, 173.6; IR (película): 3428, 2957, 2858, 1784, 1642, 1505, 1428, 1225, 1111, 1030, 910, 810, 734, 703, 614 cm^{-1} ; HRMS (ES) calcd para $C_{39}H_{50}NO_7SSi$ $[M+H]^+$: 704.3072; encontrado: 704.3077.

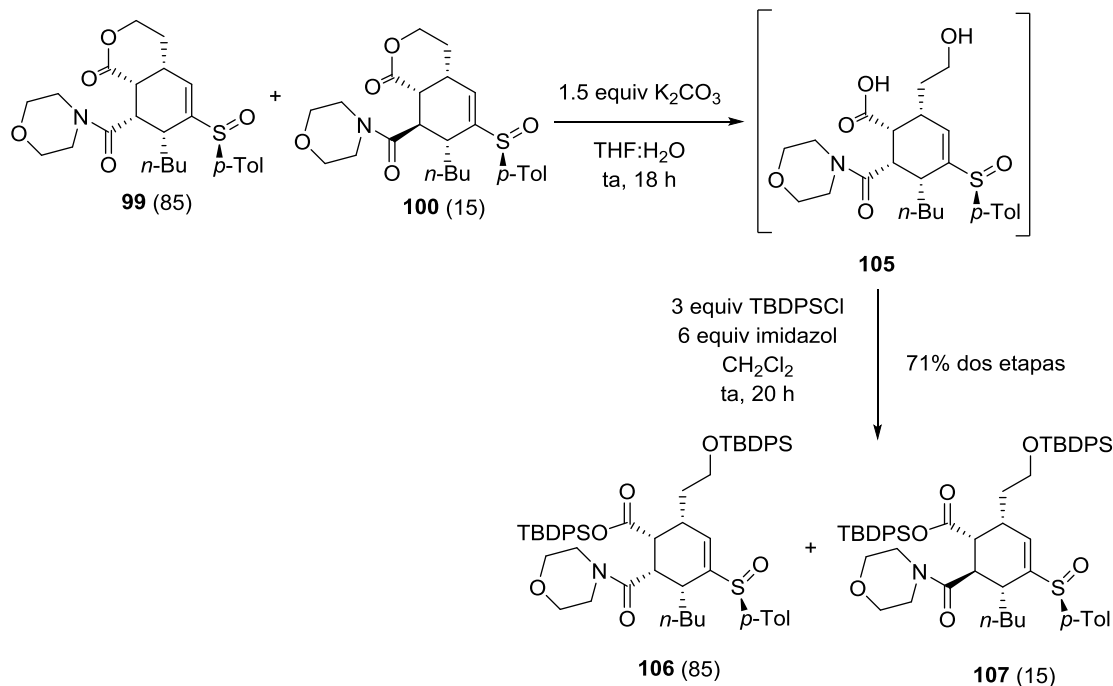
V.8.10.2 Síntesis de (-)-(1*R*,2*R*,3*S*,6*S*,*S*₅)-1-*tert*-Butildifenilsilil-2-metil-3-*n*-butil-6-[2-(*tert*-butildifenilsililoxi)etil]-4-(*p*-tolilsulfinil)ciclohex-4-ene-1,2-dicarboxilato, **104.**



A partir de **90** (566 mg, 1.40 mmol, 1.0 equiv) y LiOH (50 mg, 2.10 mmol, 1.5 equiv), siguiendo el procedimiento general de hidrólisis de lactonas en medio básico fuerte (30 min), se obtuvo **103**. El crudo se sometió directamente a las condiciones de sililación. Para ello, a partir de **103** (668 mg, 1.40 mmol, 1.0 equiv), imidazol (381 mg, 5.6 mmol, 4.0 equiv) y cloruro de *tert*-butildifenilsililo, TBDPSCI (0.72 mL, 2.8 mmol, 2.0 equiv), siguiendo el procedimiento general de sililación (20 h), se obtuvo el producto disililado **104**. La purificación cromatográfica (5-20% EtOAc-hexano) condujo a **104** (884 mg, 0.98 mmol, 70% para las dos etapas) como un aceite incoloro.

Datos de 104: $R_f = 0.33$ (20% EtOAc-hexano); $[\alpha]_D^{20} = -53.8$ ($c = 0.46$); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 0.82 (t, 3 H, $J = 6.8$ Hz, Me-*n*-Bu), 1.04 (s, 9 H), 1.06 (s, 9 H), 1.09-1.27 (m, 4 H), 1.46-1.64 (m, 2 H), 1.73-1.81 (m, 1 H), 1.91-2.05 (m, 1 H), 2.37 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 2.75-2.86 (m, 1 H), 2.91-2.99 (m, 1 H), 3.02 (t ap, 1 H, $J = 4.5$ Hz, H-2), 3.22 (t ap, 1 H, $J = 4.2$ Hz, H-1), 3.35 (s, 3 H, MeO), 3.73 (t, 2 H, $J = 5.8$ Hz, CH₂-OTBDPS), 6.73 (d, 1 H, $J = 2.5$ Hz, H-5), 7.16 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz), 7.28-7.44 (m, 14 H), 7.58-7.65 (m, 8 H); $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ 13.9, 19.1, 19.2, 21.3, 22.5, 27.0, 27.8, 31.8, 34.4, 35.2, 35.3, 44.5, 45.1, 51.5, 62.3, 125.1, 127.6, 127.66, 127.76, 129.5, 129.7, 129.9, 130.0, 131.8, 131.9, 133.7, 134.8, 135.4, 135.5, 135.6, 139.0, 140.3, 145.2, 170.3, 172.4; **IR** (película): 3072, 3050, 2955, 2931, 2859, 1727, 1590, 1491, 1472, 1428, 1389, 1362, 1265, 1179, 1113, 1086, 1047, 1015, 822, 737, 701, 612, 504 cm⁻¹; **HRMS** (ES) calcd para C₅₄H₆₇O₆SSi₂ [M+H]⁺: 899.4191; **encontrado**: 899.4243.

V.8.10.3 Síntesis de (-)-(1*R*,2*S*,5*R*,6*R*,*S_S*)-5-*n*-Butil-2[2-(*tert*-butildifenilsililo)etil]-6-(morfolín-4-carbonil)-4-(*p*-tolilsulfinil)ciclohex-3-en-1-carboxilato de *tert*-butildifenilsililo, **106 y (+)-(1*R*,2*S*,5*R*,6*S*,*S_S*)-5-*n*-Butil-2[2-(*tert*-butildifenilsililo)etil]-6-(morfolín-4-carbonil)-4-(*p*-tolilsulfinil)ciclohex-3-en-1-carboxilato de *tert*-butildifenilsililo, **107**.**



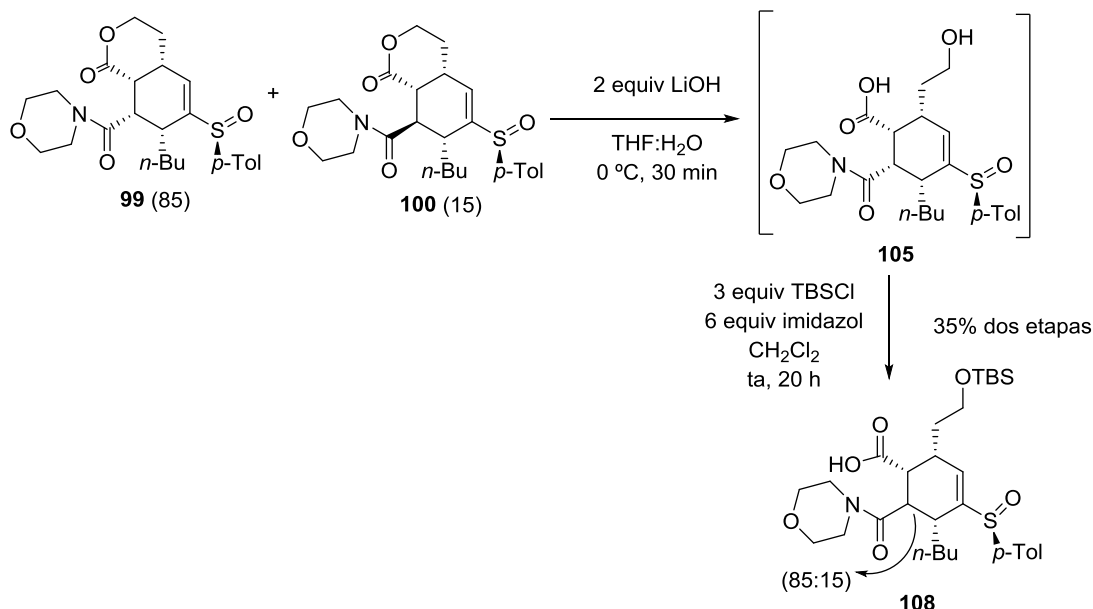
A partir de una mezcla 85:15 de **99** y **100** (465 mg, 1.14 mmol, 1.0 equiv), siguiendo el procedimiento general para la hidrólisis de lactonas en medio básico débil (18 h), se obtuvo **105**. El crudo de reacción se sometió rápidamente a las condiciones de sililación del grupo hidroxilo. Para ello se siguió el procedimiento general (20 h) y a partir de **105** (399 mg, 0.84 mmol, 1.0 equiv), imidazol (343 mg, 5.04 mmol, 6.0 equiv) y cloruro de *tert*-butildifenilsililo, TBDPSCI (0.64 mL, 2.52 mmol, 3.0 equiv) se obtuvieron **106** y **107**, como mezcla 85:15. La purificación cromatográfica (10-100% EtOAc-hexano) dio lugar a **106** puro (365 mg, 0.38 mmol, 45%), **107** puro (19 mg, 0.02 mmol, 2%), ambos como sólidos blancos, y a una fracción mezcla de **106** y **107** en relación 60:40 (182 mg, 0.19 mmol, 22%). El rendimiento total de las dos etapas fue 71%. Tanto **106** como **107** fueron recristalizados empleando una mezcla EtOAc-hexano.

Datos de 106: R_f = 0.23 (30% EtOAc-hexano); pf = 77-80 °C; $[\alpha]_D^{20}$ = -9.9 (c = 1.93); 1H RMN (400 MHz) δ 0.75 (t, 3 H, J = 7.0 Hz, Me-*n*-Bu), 1.03-1.12 (m, 4 H, *n*-Bu), 1.03 (s, 9 H), 1.09 (s, 9 H), 1.43-1.54 (m, 3 H), 1.62-1.73 (m, 1 H), 1.91-2.01 (m, 1 H), 2.38 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 2.91-3.05 (m, 4 H), 3.26-3.45 (m, 4 H), 3.45-3.72 (m, 5 H), 6.57 (s, 1 H, H-3), 7.24-7.28 (m, 6 H), 7.31-7.42 (m, 8 H), 7.48 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.60-7.63 (m, 4 H), 7.65-7.70 (m, 4 H); ^{13}C RMN (100 MHz) δ 13.9, 19.1, 19.3, 21.4, 22.6, 26.9, 27.1, 28.9, 32.4, 33.9, 35.4, 41.8, 44.9, 46.5, 61.3, 66.3, 66.7, 126.2 (2 C), 127.3 (2 C), 127.4 (2 C), 127.6 (2 C), 127.7 (2 C), 129.5, 129.6, 129.7, 129.8 (2 C), 129.9, 130.2, 131.9, 132.0, 133.5, 133.8, 135.4 (2 C), 135.5 (2 C),

135.8 (2 C), 135.9 (2 C), 140.5, 141.6, 144.6, 169.9, 171.5; IR (KBr): 2960, 2923, 2854, 1728, 1649, 1588, 1467, 1428, 1388, 1362, 1177, 1111, 1082, 1037, 818, 758, 697, 618, 597 cm^{-1} ; HRMS (ES) calcd para $\text{C}_{57}\text{H}_{72}\text{NO}_6\text{SSi}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 954.4613; **encontrado**: 954.4618.

Datos de 107: R_f = 0.20 (30% EtOAc-hexano); pf = 71-74 $^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_D^{20}$ = +26.2 (c = 1.62); ^1H RMN (400 MHz) δ 0.84 (t, 3 H, J = 7.1 Hz, Me-*n*-Bu), 1.03 (s, 9 H), 1.07 (s, 9 H), 1.18-1.30 (m, 6 H), 1.34-1.52 (m, 1 H), 1.74-1.81 (m, 1 H), 2.32-2.35 (m, 1 H), 2.37 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 3.06 (t, 1 H, J = 10.1 Hz), 3.18-3.23 (m, 1 H), 3.26-3.34 (m, 4 H), 3.41-3.47 (m, 2 H), 3.51-3.62 (m, 3 H), 3.72 (dd, 2 H, J = 7.7, 4.8 Hz), 7.03 (dd, 1 H, J = 5.3, 2.0 Hz, H-3), 7.27 (d, 2 H, J = 7.9 Hz), 7.30-7.33 (m, 5 H), 7.34-7.35 (m, 2 H), 7.37-7.40 (m, 5 H), 7.52 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.56 (dd, 2 H, J = 8.0, 1.4 Hz), 7.61 (dd, 2 H, J = 8.0, 1.4 Hz), 7.65-7.67 (m, 2 H), 7.69 (dd, 2 H, J = 8.1, 1.4 Hz); ^{13}C RMN (100 MHz) δ 13.9, 19.1, 19.2, 21.5, 22.9, 25.9, 26.8 (3 C), 26.9 (3 C), 28.4, 33.1, 35.3, 36.6, 38.6, 42.3, 46.8, 48.8, 61.1, 66.2, 66.6, 126.4 (2 C), 127.5 (2 C), 127.6 (2 C), 127.7 (2 C), 127.8 (2 C), 129.5, 129.7, 129.8, 130.0, 130.4 (2 C), 131.4, 131.6, 133.2, 133.5, 135.2 (2 C), 135.3 (2 C), 135.4 (2 C), 135.5 (2 C), 139.3, 142.6, 144.5, 172.7, 173.2; IR (KBr): 2955, 2923, 2860, 1720, 1625, 1462, 1425, 1214, 1106, 1037, 998, 818, 750, 702 cm^{-1} ; HRMS (ES) calcd para $\text{C}_{57}\text{H}_{72}\text{NO}_6\text{SSi}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 954.4613; **encontrado**: 954.4600.

V.8.10.4 Síntesis del ácido (1*R*,2*S*,5*R*,*S*₅)-5-*n*-Butil-2-[2-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil]-6-(morfolín-4-carbonil)-4-(*p*-tolilsulfinil)ciclohex-3-enecarboxílico, 108.



A partir de una mezcla 85:15 de **99** y **100** (60 mg, 0.13 mmol, 1.0 equiv), LiOH (6 mg, 0.26 mmol, 2.0 equiv), siguiendo el procedimiento general para la hidrólisis de lactonas en medio básico fuerte (30 min), se obtuvo **105**. El crudo de reacción se sometió rápidamente a las condiciones de sililación del grupo hidroxilo. Para ello se siguió el procedimiento general (20 h) y a partir de **105** (62 mg, 0.13 mmol, 1.0 equiv), imidazol (53 mg, 0.78 mmol, 6.0 equiv) y cloruro de *terc*-butildimetilsililo, TBSCl (58 mg, 0.39 mmol, 3.0 equiv), se obtuvo **108**. La

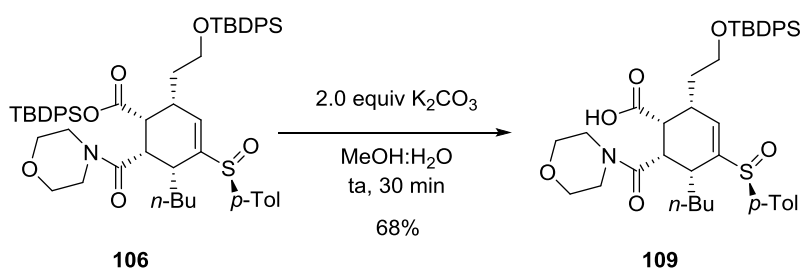
purificación cromatográfica (80-100% EtOAc-hexano/1-5% MeOH-EtOAc) dio lugar a **108** (27 mg, 0.046 mmol, 35% para las dos etapas) como una mezcla de epímeros en relación 85:15.

Datos parciales de 108 de la mezcla de epímeros: $R_f = 0.24$ (5% MeOH-EtOAc); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 0.05 (s, 6 H, 2 Me-TBS), 0.71 (t, 3 H, $J = 6.9$ Hz, Me-*n*-Bu), 0.87 (s, 9 H, *t*-Bu-TBS), 2.02-2.16 (m, 2 H), 2.37 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 2.60-2.69 (m, 1 H), 2.94-2.97 (m, 1 H), 3.02-3.09 (m, 2 H), 3.16-3.24 (m, 1 H), 3.41-3.48 (m, 2 H), 3.55-3.82 (m, 8 H), 6.69 (s, 1 H, H-3), 7.27 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 7.49 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz); **HRMS** (ES) calcd para $\text{C}_{31}\text{H}_{50}\text{NO}_6\text{SSi}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 592.3123; **encontrado**: 592.3122.

V.8.11 Procedimiento general para la desililación selectiva del ácido carboxílico.

A una disolución del hidroxiácido sililado (1 equiv) en una mezcla MeOH:H₂O (20 mL/mmol) a temperatura ambiente, se añadió K₂CO₃ (2.0 equiv). La disolución se agitó a temperatura ambiente hasta observar la desaparición del sustrato de partida (CCF). Una vez completada la reacción se llevó a pH ácido empleando una disolución 1 M de HCl, se extrajo con CH₂Cl₂ (x3), se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna empleando la mezcla adecuada de disolventes en cada caso.

V.8.11.1 Síntesis del ácido (+)-(1*R*,2*S*,5*R*,6*R*,*S*₅)-5-*n*-Butil-2-[2-(*terc*-butildifenilsililo)etil]-6-(morfolin-4-carbonil)-4-(*p*-tolilsulfinil)ciclohex-3-encarboxílico, **109**.

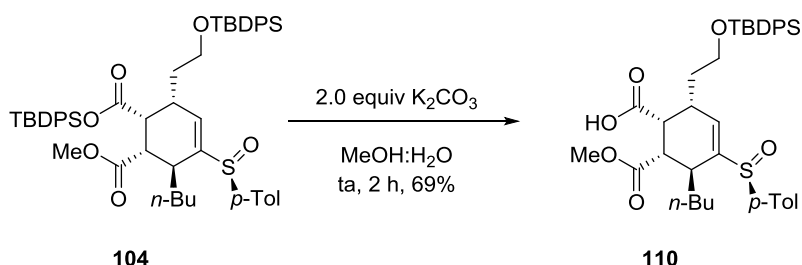


A partir de **106** (384 mg, 0.40 mmol, 1.0 equiv) y K₂CO₃ (110 mg, 0.80 mmol, 2.0 equiv) siguiendo el procedimiento general (30 min) se obtuvo **109**. La purificación cromatográfica (70-100% EtOAc-hexano) del crudo condujo a **109** puro (194 mg, 0.27 mmol, 68%) como sólido blanco que fue recristalizado de EtOAc/hexano.

Datos de 109: $R_f = 0.38$ (70% EtOAc-hexano); $\text{pf} = 70-73$ °C; $[\alpha]_D^{20} = +29.0$ ($c = 2.16$); $^1\text{H RMN}$ (400 MHz) δ 0.70 (t, 3 H, $J = 7.1$ Hz, Me-*n*-Bu), 0.86-1.00 (m, 3 H), 1.04 (s, 9 H), 1.12-1.21 (m, 2 H), 1.26-1.36 (m, 1 H), 2.09-2.41 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$), 2.37 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 2.40-2.44 (m, 1 H, H-5), 2.63-2.70 (m, 1 H, H-2), 2.87-2.89 (m, 1 H, H-6), 2.95 (s ancho, 1 H, H-1), 3.08 (dq, 1 H, $J = 13.2, 3.2$ Hz), 3.21 (dq, 1 H, $J = 13.2, 3.2$ Hz), 3.40-3.46 (m, 1 H), 3.48-3.54 (m, 1 H), 3.55-3.77 (m, 5 H), 3.83-3.88 (m, 1 H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$), 6.67 (s, 1 H, H-3), 7.27 (d, 2

H, $J = 8.0$ Hz), 7.34-7.41 (m, 6 H), 7.48 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz), 7.63 (m, 4 H); ^{13}C RMN (100 MHz) δ 13.7, 19.2, 21.3, 22.5, 26.9 (3 C), 29.2, 32.2, 34.5, 35.4, 39.3, 41.9, 42.8, 46.3, 46.8, 61.8, 66.1, 66.3, 125.3, 127.7 (2 C), 129.7, 129.8, 133.5, 135.5 (2 C), 135.6, 140.2, 141.4, 143.4, 171.1, 173.8; IR (KBr): 3850, 3741, 3667, 3620, 3403, 3122, 3058, 2923, 2856, 1741, 1588, 1450, 1392, 1244, 1192, 1112, 1085, 1046, 940, 889, 849, 813, 738, 702 cm^{-1} ; HRMS (ES) 4calcd para $\text{C}_{41}\text{H}_{53}\text{NO}_6\text{SSi}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 716.3436; **encontrado**: 716.3434.

V.8.11.2 Síntesis del ácido (-)-(1*R*,2*S*,5*S*,6*R*,*S*₅)-5-*n*-Butil-2-[2-(*terc*-butildifenilsililoxi)etil]-6-(metoxycarbonil)-4-(*p*-tolilsulfinil)ciclohex-3-enecarboxílico, **110**.



A partir de **104** (884 mg, 0.99 mmol, 1.0 equiv) y K_2CO_3 (272.6 mg, 1.97 mmol, 2.0 equiv), siguiendo el procedimiento general (2 h), se obtuvo **110**. La purificación del crudo mediante cromatografía en columna (30-100% EtOAc-hexano) condujo a **110** puro (449 mg, 0.68 mmol, 69%) como un aceite incoloro.

Datos de 110: $R_f = 0.60$ (50% EtOAc-hexano); $[\alpha]_D^{20} = -45.8$ ($c = 2.98$); ^1H RMN (300 MHz) δ 0.82 (t, 3 H, $J = 6.8$ Hz, Me-*n*-Bu), 1.05 (s, 9 H), 1.13-1.29 (m, 4 H), 1.61-1.76 (m, 3 H), 1.93-1.99 (m, 1 H), 2.31 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 2.83-2.88 (m, 1 H), 2.90-2.95 (m, 2 H), 3.14-3.18 (m, 1 H, H-1), 3.47 (s, 3 H, MeO), 3.81 (t, 2 H, $J = 5.5$ Hz, $\text{CH}_2\text{-OTBDPS}$), 6.65 (s ancho, 1 H, H-3), 7.22 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz), 7.35-7.43 (m, 8 H), 7.64-7.66 (m, 4 H); ^{13}C RMN (75 MHz) δ 13.9, 19.2, 21.3, 22.6, 27.0, 27.4, 31.5, 34.6, 35.0, 35.1, 43.4, 45.5, 51.7, 61.9, 125.1, 127.8, 129.5, 129.8, 133.6, 135.6, 138.8, 139.7, 140.7, 145.5, 172.4, 175.0; IR (película): 3435, 2955, 2930, 2858, 1737, 1645, 1492, 1460, 1428, 1389, 1195, 1111, 1085, 1023, 810, 741, 702, 666, 614 cm^{-1} ; HRMS (ES) calcd para $\text{C}_{38}\text{H}_{49}\text{O}_6\text{SSi}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 661.3014; **encontrado**: 661.3041.

V.8.12 Procedimiento general de la transposición de Curtius de ácidos carboxílicos.

MÉTODO A.

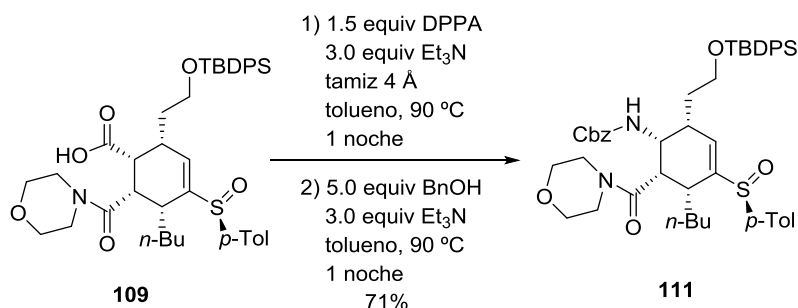
A una disolución del ácido carboxílico (1.0 equiv) en tolueno (10 mL/mmol) se añadió tamiz molecular 4 Å (700 mg/mmol). A esta disolución se borboteó argón durante 10 minutos y se añadió difenilfosforil azida, DPPA (1.5 equiv) y Et_3N (3.0 equiv). La mezcla se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente y seguidamente se llevó a 90 °C. La reacción de formación del isocianato intermedio se mantuvo a 90 °C durante 1 noche. Una vez completada la formación del isocianato intermedio (CCF) se añadió Et_3N (3.0 equiv) y el correspondiente alcohol (2.0-5.0

equiv). La mezcla resultante se mantuvo bajo agitación constante a 90 °C hasta observar la desaparición del isocianato intermedio y la formación del carbamato. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó sucesivamente con HCl 1 M, disolución saturada de NaHCO₃ y NaCl, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna empleando la mezcla adecuada de disolventes.

MÉTODO B.

A una disolución del ácido carboxílico (1.0 equiv) en *tert*-butanol (20 mL/mmol) se añadió tamiz molecular 4 Å (700 mg/mmol). A esta disolución se borboteó argón durante 10 minutos y seguidamente se añadió difenilfosforil azida DPPA (1.1 equiv) y Et₃N (3.0 equiv). La mezcla se calentó a 90 °C y se mantuvo bajo agitación constante a esa temperatura hasta observar la rápida desaparición del sustrato de partida (CCF). La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó sucesivamente con HCl 1 M, disolución saturada de NaHCO₃ y NaCl, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna empleando la mezcla adecuada de disolventes.

V.8.12.1 Síntesis de (+)-(1*R*,2*R*,5*R*,6*S*,*S*₅)-5-*n*-Butil-2-[2-(*tert*-butildifenilsililoxi)etil]-6-(morfolín-4-carbonil)-4-(*p*-tolilsulfinil)ciclohex-3-enilcarbamato de bencilo, **111**.

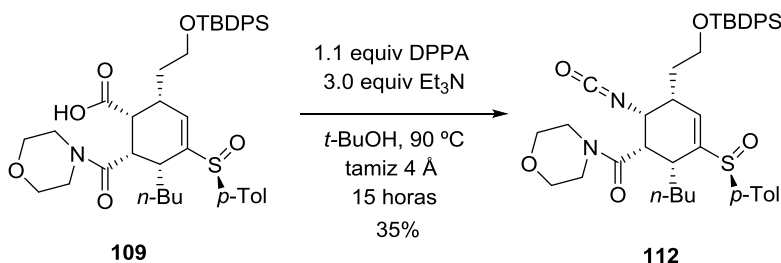


A partir de **109** (196 mg, 0.27 mmol, 1.0 equiv), difenilfosforil azida DPPA (87 µL, 0.40 mmol, 1.5 equiv), Et₃N (0.11 mL, 0.81 mmol, 3.0 equiv), alcohol bencílico (0.14 mL, 1.35 mmol, 5.0 equiv) y Et₃N (0.11 mL, 0.81 mmol, 3.0 equiv), siguiendo el procedimiento general acorde al método A (2 noches) se obtuvo **111**. La purificación cromatográfica (30-100% EtOAc/hexano) condujo a **111** puro (157 mg, 0.19 mmol, 71%) como un sólido blanco, que se recrystalizó de EtOAc/hexano.

Datos de 111: *R*_f = 0.38 (70% EtOAc-hexano); *pf* = 103-105 °C; [*α*]_D²⁰ = +22.3 (*c* = 5.95); ¹H RMN (300 MHz) δ 0.77 (t, 3 H, *J* = 7.1 Hz, Me-*n*-Bu), 0.97-1.16 (m, 5 H), 1.04 (s, 9 H), 1.33-1.48 (m, 1 H), 1.66-1.88 (m, 2 H), 2.02-2.11 (m, 1 H), 2.39 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 2.77-2.86 (m, 1 H), 3.01-3.21 (m, 2 H), 3.25-3.62 (m, 7 H), 3.70-3.85 (m, 2 H), 4.18-4.25 (m, 1 H, H-1), 4.93 (d, 1 H, *J* = 12.1 Hz), 5.03 (d, 1 H, *J* = 12.1 Hz), 5.30 (d, 1 H, *J* = 8.6 Hz, NH), 6.60 (s ancho, 1 H, H-3), 7.25-7.28 (m, 7 H), 7.33-7.44 (m, 6 H), 7.50 (d, 2 H, *J* = 8.1 Hz), 7.62-7.65 (m, 4 H); ¹³C RMN (75 MHz) δ 13.8, 19.2, 21.4, 22.4, 26.9 (3 C), 26.3, 29.6, 31.3, 32.5, 36.9, 37.6, 40.5, 41.8,

46.2, 50.5, 62.2, 66.4, 66.7, 126.4, 127.7 (4 C), 128.1, 128.3 (2 C), 128.4 (2 C), 128.9, 129.7, 129.9, 130.1 (2 C), 133.4, 133.5, 135.5 (2 C), 136.4, 139.9, 142.3, 145.3, 156.2, 169.3; **IR** (película): 3305, 3067, 2955, 2929, 2856, 1718, 1653, 1507, 1457, 1427, 1226, 1112, 1082, 1050, 911, 810, 753, 702 cm^{-1} ; **HRMS** (ES) calcd para $\text{C}_{48}\text{H}_{61}\text{N}_2\text{O}_6\text{SSi}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 821.4014; **encontrado**: 821.4022.

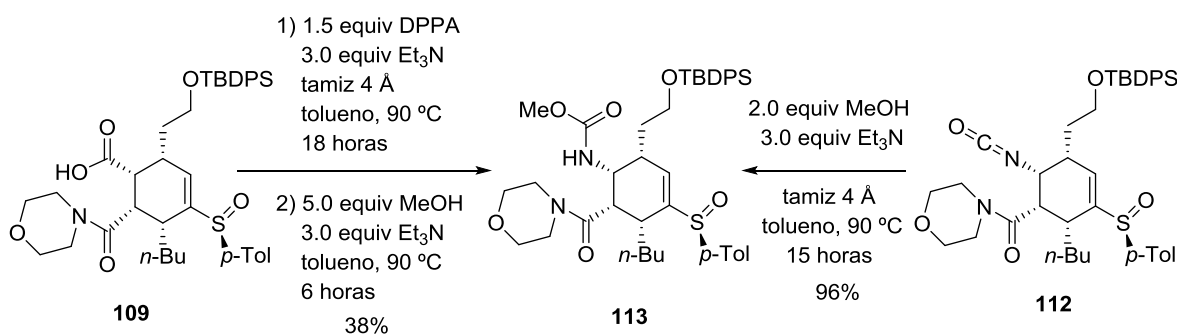
V.8.12.2 Síntesis de (1*S*,2*R*,5*R*,6*R*,*S_S*)-2-*n*-Butil-5-[2-(*tert*-butildifenilsililoxi)etil]-6-isocianato-3-(*p*-tolilsulfinil)ciclohex-3-enil(morfolín)metanona, **112**.



A partir de **109** (115 mg, 0.16 mmol, 1.0 equiv), difenilfosforil azida DPPA (39 μL , 0.18 mmol, 1.1 equiv) y Et_3N (68 μL , 0.49 mmol, 3.0 equiv), siguiendo el método B del procedimiento general para la transposición de Curtius se obtuvo **112**. El crudo se purificó por cromatografía en columna (10-70% EtOAc-hexano) para dar lugar a **112** (40 mg, 0.056 mmol, 35%).

Datos parciales de 112: R_f = 0.40 (50% EtOAc-hexano); ^1H RMN (300 MHz) δ 0.82 (t, 3 H, J = 7.1 Hz, Me-*n*-Bu), 0.98-1.93 (m, 4 H), 1.05 (s, 9 H), 1.50-1.62 (m, 1 H), 1.65-1.76 (m, 1 H), 1.83-1.95 (m, 2 H), 2.39 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 2.45-2.47 (m, 1 H), 2.54-2.63 (m, 1 H), 2.71-2.78 (m, 1 H), 2.91-2.99 (m, 1 H), 3.19-3.26 (m, 1 H), 3.34-3.69 (m, 6 H), 3.73-3.81 (m, 1 H), 3.84-3.91 (m, 1 H), 4.07-4.08 (m, 1 H, H-6), 6.43 (s, 1 H, H-4), 7.28 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.34-7.43 (m, 6 H), 7.49 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.62-7.66 (m, 4 H); **IR** (película): 2958, 2930, 2858, 2255, 1645, 1428, 1360, 1239, 1113, 1083, 1050, 910, 811, 736, 703, 614, 576, 508 cm^{-1}

V.8.12.3 Síntesis de (+)-(1*R*,2*R*,5*R*,6*S*,*S_S*)-5-*n*-Butil-2-[2-(*tert*-butildifenilsililoxi)etil]-6-(morfolín-4-carbonil)-4-(*p*-tolilsulfinil)ciclohex-3-en-1-il carbamato de metilo, **113**.



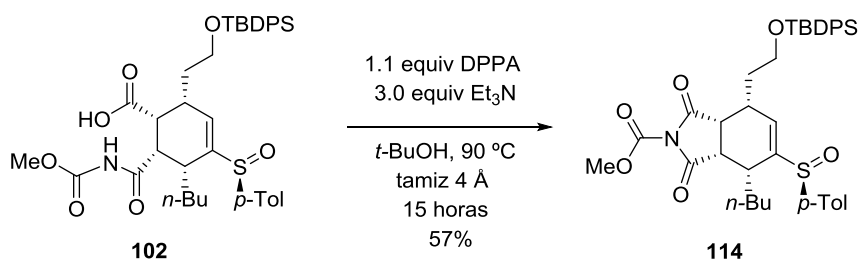
MÉTODO A: A partir de **109** (57 mg, 0.08 mmol, 1.0 equiv), difenilfosforil azida DPPA (26 μL , 0.12 mmol, 1.5 equiv), Et_3N (34 μL , 0.24 mmol, 3.0 equiv), metanol (15 μL , 0.40 mmol, 5.0

equiv) y Et₃N (34 μ L, 0.24 mmol, 3.0 equiv), siguiendo el procedimiento general, método A (24 h) se obtuvo **113**. La purificación cromatográfica (30-100% EtOAc-hexano) condujo a **113** puro (23 mg, 0.03 mmol, 38%) como un aceite incoloro.

MÉTODO B: A una disolución de **112** (40 mg, 0.056 mmol, 1.0 equiv) en tolueno (10 mL/mmol) se añadió tamiz molecular 4 Å (39 mg). A esta disolución se borboteó argón durante 10 minutos y seguidamente se añadió metanol (44 μ L, 0.11 mmol, 2.0 equiv) y Et₃N (24 μ L, 0.17 mmol, 3.0 equiv). La disolución se llevó a 90 °C y se mantuvo a esa temperatura hasta la desaparición del sustrato de partida (CCF, 15 h). La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó sucesivamente con HCl 1 M, disolución saturada de NaHCO₃ y NaCl, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna (30-60% EtOAc-hexano) para dar lugar a **113** (40 mg, 0.054 mmol, 96%).

Datos de 113: R_f = 0.33 (70% EtOAc-hexano); pf = 73-75 °C; $[\alpha]_D^{20}$ = +38.8 (c = 2.31); **¹H RMN** (300 MHz) δ = 0.79 (t, 3 H, J = 6.8 Hz, Me-*n*-Bu), 0.97-1.13 (m, 5 H), 1.05 (s, 9 H), 1.69-1.84 (m, 2 H), 2.02-2.06 (m, 1 H), 2.39 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 2.76-2.84 (m, 1 H), 2.99-3.16 (m, 2 H), 3.20-3.32 (m, 2 H), 3.40-3.65 (m, 6 H), 3.60 (s, 3 H, MeO), 3.75-3.84 (m, 2 H), 4.17-4.27 (m, 1 H), 5.14 (d, 1 H, J = 8.4 Hz, NH), 6.60 (s ancho, 1 H, H-3), 7.28 (d, 2 H, J = 8.0 Hz), 7.34-7.44 (m, 6 H), 7.50 (d, 2 H, J = 8.0 Hz), 7.62-7.65 (m, 4 H); **¹³C RMN** (75 MHz) δ = 13.8, 19.3, 21.4, 22.4, 27.0 (3 C), 29.7, 31.8, 32.7, 36.6, 37.9, 41.1, 41.9, 46.4, 50.1, 52.1, 62.1, 66.7, 126.3, 127.7 (2 C), 127.8 (2 C), 129.2, 129.7 (2 C), 130.1 (2 C), 133.5, 133.6, 135.5 (2 C), 140.2, 142.2, 145.7, 145.8, 156.9, 169.4; **IR** (película): 2955, 2929, 2857, 1718, 1653, 1645, 1516, 1507, 1458, 1427, 1362, 1228, 1192, 1112, 1082, 1050, 937, 810, 738, 703 cm⁻¹; **HRMS** (ES) calcd para C₄₂H₅₇N₂O₆SSi [M+H]⁺: 745.3701; **encontrado**: 745.3713.

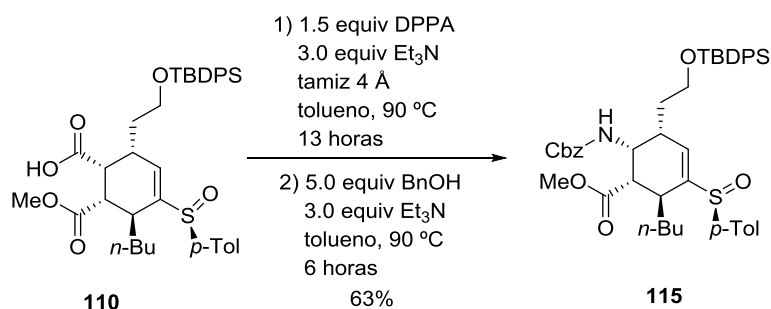
V.8.12.4 Síntesis de (3a*R*,4*R*,7*S*,7a*R*,*S*₅)-4-*n*-Butil-7-[2-(*tert*-butildifenilsililoxi)etil]-1,3-dioxo-5-(*p*-tolilsulfinil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1*H*-isoindol-2(3*H*)-carboxilato de metilo, **114**.



A partir de **102** (20 mg, 0.028 mmol, 1.0 equiv), difenilfosforil azida DPPA (7 μ L, 0.03 mmol, 1.1 equiv) y Et₃N (10 μ L, 0.08 mmol, 3.0 equiv), siguiendo el método B del procedimiento general para la transposición de Curtius se obtuvo **114**. El crudo se purificó por cromatografía en columna (10-50% EtOAc-hexano) para dar **114** (11 mg, 0.016 mmol, 57%) como un aceite incoloro.

Datos de 114: R_f = 0.40 (50% EtOAc-hexano); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 0.77 (t, 3 H, J = 7.1 Hz, Me-*n*-Bu), 1.05 (s, 9 H), 1.12-1.29 (m, 4 H), 1.35-1.51 (m, 2 H), 1.93-2.17 (m, 2 H), 2.25-2.36 (m, 1 H), 2.38 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 2.74-2.89 (m, 1 H), 2.92-3.01 (m, 1 H), 3.13-3.21 (m, 1 H), 3.89-3.96 (m, 2 H), 3.92 (s, 3 H, MeO), 6.80 (s ancho, 1 H, H-6), 7.22-7.25 (m, 2 H), 7.33-7.47 (m, 8 H), 7.63-7.66 (m, 4 H); **IR** (película): 2957, 2858, 1812, 1770, 1722, 1646, 1428, 1321, 1256, 1184, 1111, 1047, 910, 810, 735, 703, 614 cm^{-1} ; **HRMS** (ES) calcd para $\text{C}_{39}\text{H}_{48}\text{NO}_6\text{SSi}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 686.2966; **encontrado**: 686.2949.

V.8.12.5 Síntesis de (-)-(1*S*,2*S*,5*R*,6*R*,*S*₅)-6-(Benciloxycarbonilamino)-2-*n*-butil-5-[2-(*tert*-butildifenilsililoxi)etil]-3-(*p*-tolilsulfinil)ciclohex-3-encarboxilato de metilo, 115.



A partir de **110** (206 mg, 0.30 mmol, 1.0 equiv), difenilfosforil azida DPPA (0.1 mL, 0.47 mmol, 1.5 equiv), Et_3N (0.13 mL, 0.91 mmol, 3.0 equiv), alcohol bencílico (0.16 mL, 1.51 mmol, 5.0 equiv) y Et_3N (0.13 mL, 0.91 mmol, 3.0 equiv), siguiendo el procedimiento general (19 h) se obtuvo **115**. La purificación cromatográfica (50-100% CH_2Cl_2 -hexano/4-100% EtOAc- CH_2Cl_2) condujo a **115** puro (148 mg, 0.19 mmol, 63%) como un aceite incoloro.

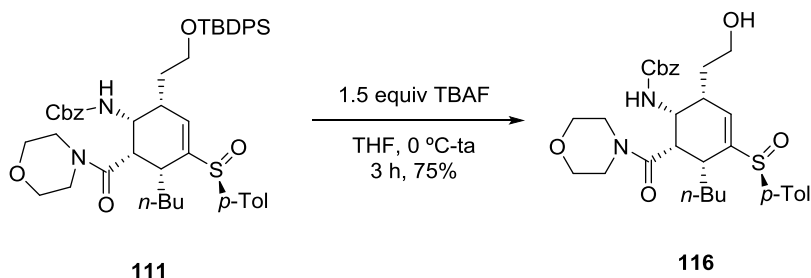
Datos de 115: R_f = 0.29 (30% EtOAc-hexano); $[\alpha]_D^{20}$ = -52.3 (c = 1.79); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 0.81 (t, 3 H, J = 7.1 Hz, Me-*n*-Bu), 1.05 (s, 9 H), 1.05-1.24 (m, 4 H), 1.39-1.60 (m, 2 H), 1.67-1.83 (m, 2 H), 2.27 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 2.67-2.71 (m, 1 H, H-1), 2.75-2.89 (m, 2 H, H-5, H-2), 3.48 (s, 3 H, MeO), 3.77 (t, 2 H, J = 5.2 Hz, CH_2 -OTBDPS), 4.30-4.37 (m, 1 H, H-6), 4.48 (d, 1 H, J = 10.3 Hz, NH), 4.92-5.02 (m, 2 H, CH_2 -Cbz), 6.43 (s ancho, 1 H, H-4), 7.20-7.45 (m, 15 H), 7.63-7.66 (m, 4 H); $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ 13.8, 19.3, 21.2, 22.6, 27.0, 27.5, 32.1, 33.4, 33.9, 37.3, 48.7, 49.9, 51.9, 61.3, 66.7, 124.4, 126.9, 127.8, 127.9, 128.0, 128.4, 129.8, 130.1, 133.7, 135.6, 136.2, 141.3, 148.1, 155.9, 172.3; **IR** (película): 3422, 2954, 2859, 1717, 1638, 1508, 1454, 1428, 1239, 1168, 1111, 1051, 811, 739, 702, 614, 501, 470 cm^{-1} ; **HRMS** (ES) calcd para $\text{C}_{45}\text{H}_{56}\text{NO}_6\text{SSi}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 766.3592; **encontrado**: 766.3594.

V.8.13 Procedimiento general de la desililación de silil éteres con TBAF.

A una disolución del correspondiente silil éter (1.0 equiv) en THF (10 mL/mmol) a 0 °C se añadió fluoruro de tetrabutilamonio TBAF (1.5 equiv). La temperatura de la reacción se dejó aumentar gradualmente hasta temperatura ambiente y la reacción se mantuvo a esta temperatura hasta observar la desaparición del sustrato de partida por CCF. Una vez

completada la reacción se diluyó con CH₂Cl₂ y se hidrolizó con H₂O, se extrajo con CH₂Cl₂ (x3), se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna empleando la mezcla adecuada de disolventes.

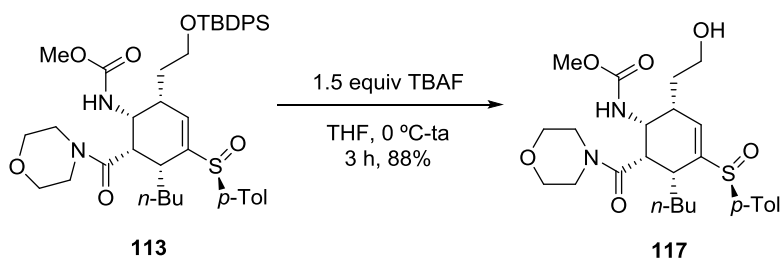
V.8.13.1 Síntesis de (+)-(1*R*,2*R*,5*R*,6*S*,*S*_S)-5-*n*-Butil-2-(2-hidroxietil)-6-(morfolín-4-carbonil)-4-(*p*-tolilsulfinil)ciclohex-3-enilcarbamato de bencilo, **116.**



A partir de **111** (32 mg, 0.04 mmol, 1.0 equiv) y fluoruro de tetrabutylamonio TBAF (19 mg, 0.6 mmol, 1.5 equiv), siguiendo el procedimiento general se obtuvo **116**. La purificación cromatográfica (1-10% MeOH-EtOAc) condujo a **116** (17 mg, 0.03 mmol, 75%) como un aceite incoloro.

Datos de 116: R_f = 0.32 (10% MeOH-EtOAc); $[\alpha]_D^{20}$ = +27.0 (c = 0.54); $^1\text{H RMN}$ (500 MHz-COSY) δ 0.78 (t, 3 H, J = 7.1 Hz, Me-*n*-Bu), 1.01-1.17 (m, 4 H), 1.39-1.47 (m, 1 H), 1.74-1.85 (m, 3 H), 2.00-2.04 (m, 1 H, H-5), 2.39 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 2.71-2.78 (m, 1 H, H-2), 3.03-3.08 (m, 2 H, H-6), 3.16-3.21 (m, 1 H), 3.27-3.46 (m, 3 H), 3.50-3.62 (m, 3 H), 3.67-3.72 (m, 1 H, CH₂-CH₂-OH), 3.80-3.85 (m, 1 H, CH₂-CH₂-OH), 4.26-4.30 (m, 1 H, H-1), 5.09 (s, 2 H, CH₂-Cbz), 5.61 (d, 1 H, J = 8.9 Hz, NH), 6.58 (dd, 1 H, J = 3.2, 1.5 Hz, H-3), 7.27 (d, 2 H, J = 8.0 Hz), 7.29-7.34 (m, 5 H), 7.50 (d, 2 H, J = 8.1 Hz); $^{13}\text{C RMN}$ (125 MHz) δ 13.4, 13.9, 21.5, 22.3, 29.4, 31.5, 32.2, 36.7, 38.5, 40.7, 41.8, 46.3, 50.0, 61.0, 66.4, 66.8, 126.5, 128.1, 128.2, 128.4, 128.9, 130.1, 136.5, 139.9, 142.5, 145.5, 156.5, 169.4; **IR** (película): 3384, 2922, 2851, 1713, 1645, 1455, 1228, 1115, 1049, 698, 500 cm⁻¹; **HRMS** (ES) calcd para C₃₂H₄₃N₂O₆S [M+H]⁺: 583.2836; **encontrado**: 583.2839.

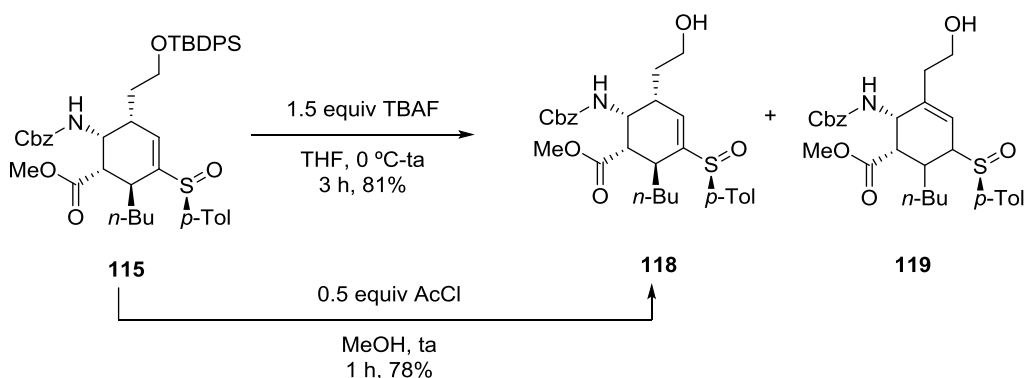
V.8.13.2 Síntesis de (+)-(1*R*,2*R*,5*R*,6*S*,*S*_S)-5-*n*-Butil-2-(2-hidroxietyl)-6-(morfolín-4-carbonil)-4-(*p*-tolilsulfinil)ciclohex-3-enilcarbamato de metilo, 117.



A partir de **113** (40 mg, 0.054 mmol, 1.0 equiv) y fluoruro de tetrabutilamonio TBAF (25 mg, 0.081 mmol, 1.5 equiv), siguiendo el procedimiento general (3 h) se obtuvo **117**. La purificación cromatográfica (5-20% MeOH-EtOAc) condujo a **117** (24 mg, 0.047 mmol, 88%) como un aceite incoloro.

Datos de 117: R_f = 0.22 (10% MeOH-EtOAc); $[\alpha]_D^{20}$ = +16.4 (c = 1.30); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 0.79 (t, 3 H, J = 7.1 Hz, Me-*n*-Bu), 1.01-1.18 (m, 4 H), 1.37-1.48 (m, 1 H), 1.73-1.90 (m, 3 H), 1.98-2.04 (m, 1 H), 2.39 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 2.71-2.79 (m 1 H), 2.98-3.09 (m, 2 H), 3.17-3.28 (m, 1 H), 3.36-3.69 (m, 6 H), 3.66 (s, 3 H), 3.71-3.77 (m, 1 H), 3.79-3.89 (m, 1 H), 4.25-4.33 (m, 1 H, H-1), 5.42 (d, 1 H, J = 8.5 Hz, NH), 6.57 (s ancho, 1 H, H-3), 7.28 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.50 (d, 2 H, J = 8.1 Hz); $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ 13.8, 19.7, 21.4, 22.4, 29.8, 31.8, 32.5, 36.5, 38.8, 41.2, 41.9, 46.9, 49.8, 52.3, 60.9, 66.6, 126.4, 129.1, 130.1, 140.1, 142.4, 145.9, 157.2, 169.5; IR (película): 3441, 2949, 2923, 2883, 1715, 1649, 1517, 1454, 1266, 1233, 1114, 1050, 812 cm^{-1} ; HRMS (ES) calcd para $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 507.2523; **encontrado**: 507.2530.

V.8.13.3 Síntesis de (-)-(1*S*,2*S*,5*R*,6*R*,*S*_S)-6-(Benciloxicarbonilamino)-2-*n*-butil-5-(2-hidroxietyl)-3-(*p*-tolilsulfinil)ciclohex-3-encarboxilato de metilo, 118 y (+)-(1*S*,2*S*,*R*_S)-2-(Benciloxicarbonilamino)-6-*n*-butil-3-(2-hidroxietyl)-5-(*p*-tolilsulfinil)ciclohex-3-encarboxilato de metilo, 119.



A partir de **115** (51 mg, 0.067 mmol, 1.0 equiv) y fluoruro de tetrabutilamonio (31 mg, 0.099 mmol, 1.5 equiv), siguiendo el procedimiento general (3 h) se obtuvo una mezcla 77:23 de **118**

y **119**. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna (10-70% EtOAc-hexano) para dar lugar a **118** (17 mg, 0.032 mmol, 48%) y **119** (12 mg, 0.023, 33%), ambos como aceites incoloros.

A una disolución bajo argón de **115** (9 mg, 0.012 mmol, 1.0 equiv) en MeOH anhidro (10 mL x mmol), se añadió gota a gota cloruro de acetilo (4 μ L, 5.8×10^{-3} mmol, 0.5 equiv). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h hasta observar la desaparición del sustrato de partida (CCF). Una vez completada la reacción, el disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (30-80% EtOAc-hexano). La purificación cromatográfica dio lugar a **118** (5 mg, 0.009 mmol, 78%).

Datos de 118: R_f = 0.27 (70% EtOAc-hexano); $[\alpha]_D^{20}$ = -26.1 (c = 0.44); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz-COSY) δ 0.77 (t, 3 H, J = 7.1 Hz, Me-*n*-Bu), 0.94-1.60 (m, 4 H, *n*-Bu), 1.23 (s, 1 H, OH), 1.46-1.77 (m, 4 H), 2.28 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 2.69-2.82 (m, 1 H, H-5), 2.74 (dd, 1 H, J = 8.8, 3.0 Hz, H-1), 2.86-2.94 (m, 1 H, H-2), 3.51 (s, 3 H, MeO), 3.70-3.82 (m, 2 H, CH₂-OH), 4.39 (dt, 1 H, J = 10.3, 3.3 Hz, H-6), 4.57 (d, 1 H, J = 10.1 Hz, NH), 4.99 (s, 2 H, CH₂-Cbz), 6.38 (s, 1 H, H-4), 7.22-7.38 (m, 7 H), 7.47 (d, 2 H, J = 8.1 Hz); $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ 13.8, 21.2, 22.6, 27.4, 31.9, 33.6, 33.8, 37.6, 48.7, 49.8, 52.0, 60.2, 66.9, 124.6, 127.9, 128.1, 128.5, 130.1, 135.5, 136.0, 136.5, 141.5, 148.2, 156.2, 172.2; **IR** (película): 3419, 3058, 2955, 2928, 2858, 1721, 1659, 1509, 1455, 1435, 1401, 1378, 1349, 1264, 1171, 1082, 1050, 1013, 811, 736, 700, 622 cm^{-1} ; **HRMS** (ES) calcd para C₂₉H₃₈NO₆S [M+H]⁺: 528.2414; **encontrado**: 528.2396.

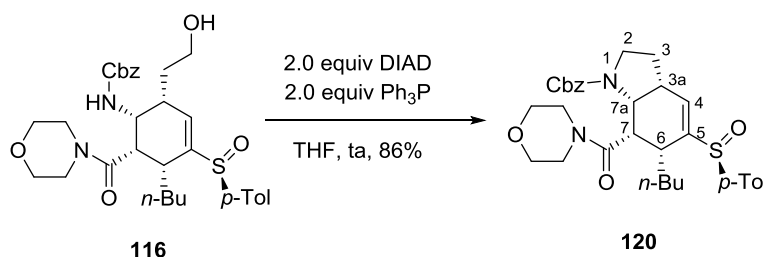
Datos de 119: R_f = 0.35 (70% EtOAc-hexano); $[\alpha]_D^{20}$ = $+177.5$ (c = 0.52); $^1\text{H RMN}$ (400 MHz-COSY) δ 0.92 (t, 3 H, J = 7.0 Hz, Me-*n*-Bu), 1.32-1.48 (m, 4 H, *n*-Bu), 1.54-1.68 (m, 2 H, *n*-Bu), 2.35-2.46 (m, 3 H, CH₂-CH₂-OH, H-1), 2.39 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 2.70-2.77 (m, 2 H, H-6, OH), 3.26 (t, J = 5.1 Hz, 1 H, H-5), 3.55-3.64 (m, 2 H, CH₂-OH), 3.60 (s, 3 H, MeO), 4.53 (dd, 1 H, J = 9.8, 3.0 Hz, H-2), 4.84 (d, 1 H, J = 4.7 Hz, H-4), 5.02-5.09 (m, 2 H, CH₂-Cbz), 6.21 (d, 1 H, J = 9.7 Hz, NH), 7.25-7.38 (m, 9 H); $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz-HSQC) δ 14.2, 21.7, 23.0, 28.6, 31.4 (C-6), 35.0, 40.5, 49.8 (C-2), 50.4, 52.4, 59.7, 66.8, 67.1 (C-5), 116.7 (C-4), 124.2, 127.9, 128.0, 128.5, 130.2, 137.0, 137.1, 142.0, 145.9, 156.2, 172.3; **NOESY-2D** (400 MHz): se observa un punto de correlación entre H-1 y H-2; **IR** (película): 3417, 3054, 2955, 2930, 2872, 2859, 1732, 1715, 1519, 1504, 1455, 1435, 1380, 1330, 1265, 1195, 1174, 1084, 1037, 844, 810, 701 cm^{-1} ; **EM** (ES) m/z (%): 550 [M+Na]⁺.

V.8.14 Procedimiento general de la reacción de Mitsunobu intramolecular de hidroxycarbamatos.

A una disolución del hidroxycarbamato (1.0 equiv) en THF (20 mL/mmol) a temperatura ambiente, se añadió trifenilfosfina (2 equiv) y azodicarboxilato de isopropilo DIAD (2.0 equiv). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta observar la desaparición del

sustrato de partida (CCF). El disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se purificó mediante columna cromatográfica empleando la mezcla adecuada de disolventes.

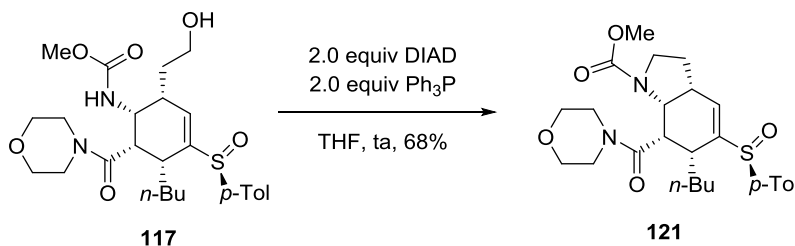
V.8.14.1 Síntesis de (+)-(3a*R*,6*R*,7*S*,7a*R*,*S_S*)-6-*n*-Butil-7-(morfolín-4-carbonil)-5-(*p*-tolilsulfinil)-2,3,3a,6,7,7a-hexahidro-1*H*-indol-1-carboxilato de bencilo, 120.



A partir de **116** (19 mg, 0.033 mmol, 1.0 equiv), trifetilfosfina (17 mg, 0.066 mmol, 2 equiv) y azodicarboxilato de isopropilo DIAD (13 μ L, 0.066 mmol, 2.0 equiv), siguiendo el procedimiento general (15 h) se obtuvo **120**. La purificación cromatográfica (50-100% EtOAc-hexano y luego 1-10% MeOH-EtOAc) condujo a **120** (16 mg, 0.028 mmol, 86%) como un aceite incoloro.

Datos de 120: R_f = 0.29 (10% MeOH-EtOAc); $[\alpha]_D^{20}$ = +63.1 (c = 0.52); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 0.70 (t, 3 H, J = 7.0 Hz, Me-*n*-Bu), 0.77-0.87 (m, 1 H), 0.94-1.18 (m, 3 H), 1.33-1.43 (m, 1 H), 2.03-2.25 (m, 4 H), 2.38 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 2.88-3.18 (m, 2 H), 3.20-3.26 (m, 1 H), 3.32-3.50 (m, 6 H), 3.54-3.66 (m, 3 H), 4.18 (dd, 1 H, J = 8.1, 6.3 Hz), 4.95-5.31 (m, 2 H, CH₂-Cbz), 6.68 (dd, 1 H, J = 3.8, 2.7 Hz, H-4), 7.25 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.32-7.37 (m, 5 H), 7.51 (d, 2 H, J = 8.1 Hz); $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ 14.0, 21.7, 22.4, 27.7, 27.8, 26.6, 29.4, 37.7, 37.8, 39.2, 42.2, 46.5, 46.8, 59.2, 66.9, 67.3, 127.2, 127.5, 128.5, 128.6, 128.8, 130.3, 136.5, 140.1, 142.5, 143.2, 153.9, 169.9; IR (película): 2957, 2856, 1697, 1642, 1438, 1409, 1330, 1266, 1225, 1115, 1081, 1052, 810, 722, 699, 541 cm^{-1} ; HRMS (ES) calcd para C₃₂H₄₁N₂O₅S [M+H]⁺: 565.2731; encontrado: 565.2739.

V.8.14.2 Síntesis de (+)-(3a*R*,6*R*,7*S*,7a*R*,*S_S*)-6-*n*-Butil-7-(morfolín-4-carbonil)-5-(*p*-tolilsulfinil)-2,3,3a,6,7,7a-hexahidro-1*H*-indol-1-carboxilato de metilo, 121.

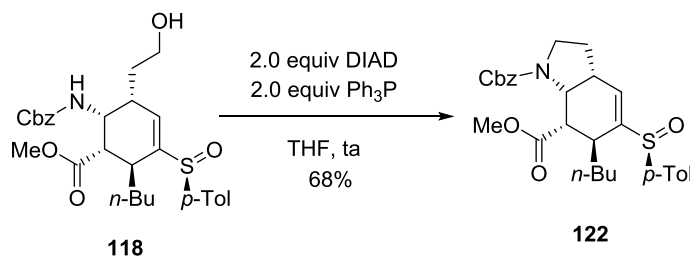


A partir de **117** (41 mg, 0.081 mmol, 1.0 equiv), trifetilfosfina (42 mg, 0.162 mmol, 2 equiv) y azodicarboxilato de isopropilo DIAD (31 μ L, 0.162 mmol, 2.0 equiv), siguiendo el

procedimiento general (2 h) se obtuvo **121**. La purificación cromatográfica (80-100% EtOAc-hexano/1-2% MeOH-EtOAc) condujo a **121** (27 mg, 0.055 mmol, 68%) como un sólido blanco. El sólido se recrystalizó de EtOAc/hexano.

Datos de 121: R_f = 0.44 (10% MeOH-EtOAc); pf = 95-97 °C; $[\alpha]_D^{20}$ = +66.9 (c = 0.46); 1H RMN (500 MHz) δ 0.71 (t, 3 H, J = 7.1 Hz, Me-*n*-Bu), 0.76-0.91 (m, 1 H), 0.96-1.17 (m, 3 H), 1.35-1.51 (m, 1 H), 2.00-2.27 (m, 4 H), 2.38 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 2.92-3.05 (m, 1 H), 3.23-3.51 (m, 6 H), 3.55-3.74 (m, 4 H), 3.77-3.88 (m, 1 H), 3.69 (s, 3 H, MeO), 4.17 (t ap, 1 H, J = 7.2 Hz, H-7a), 6.78 (t ap, 1 H, J = 2.9 Hz, H-4), 7.25 (d, 2 H, J = 8.0 Hz), 7.52 (d, 2 H, J = 8.0 Hz); ^{13}C RMN (125 MHz) δ 13.8, 21.5, 22.2, 27.5, 28.4, 29.1, 37.4, 37.5, 39.0, 41.9, 46.2, 46.7, 52.6, 58.8, 66.8, 67.2, 127.0, 127.2, 130.1, 139.9, 142.2, 142.9, 156.3, 169.8; IR (KBr): 2956, 1694, 1641, 1451, 1384, 1227, 1116, 1032, 570, 512, 499 cm^{-1} ; HRMS (ES) calcd para $C_{26}H_{37}N_2O_5S$ $[M+H]^+$: 489.2418; encontrado: 489.2428.

V.8.14.3 Síntesis de (+)-(3a*R*,6*S*,7*S*,7a*R*,*S*₅)-6-*n*-Butil-5-(*p*-tolilsulfinil)-3,3a,7,7a-tetrahidro-1*H*-indol-1,7(2*H*,6*H*)-dicarboxilato de 1-bencilo-7-metilo, **122**.

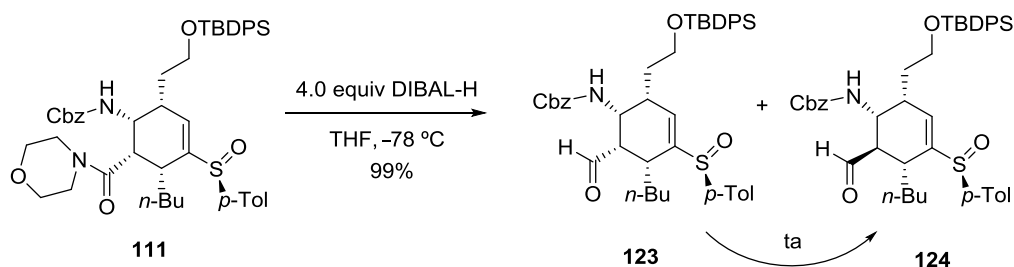


A partir de **118** (139 mg, 0.263 mmol, 1.0 equiv), trifenilfosfina (138 mg, 0.527 mmol, 2 equiv) y azodicarboxilato de isopropilo DIAD (1.10 mL, 0.527 mmol, 2.0 equiv), siguiendo el procedimiento general (2 h) se obtuvo **122**. La purificación cromatográfica (50-100% Et₂O-hexano) condujo a **122** (93 mg, 0.180 mmol, 68%) como un aceite incoloro.

Datos de 122 (como mezcla de rotámeros asigandos como tal mediante experimentos de RMN con temperatura): R_f = 0.29 (70% EtOAc-hexano); $[\alpha]_D^{20}$ = +7.4 (c = 0.80); 1H RMN (500 MHz) δ 0.67 (t, 3 H, J = 7.2 Hz, Me-*n*-Bu), 0.81 (t, 3 H, J = 7.2 Hz, Me-*n*-Bu), 0.93-1.10 (m, 3 H), 1.13-1.33 (m, 8 H), 1.96-2.16 (m, 3 H), 2.37 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 2.38 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 2.50-2.53 (m, 1 H), 3.01-3.09 (m, 1 H), 3.18 (s, 3 H, MeO), 3.20 (s, 3 H, MeO), 3.30 (dd, 1 H, J = 6.3, 1.6 Hz), 3.33-3.43 (m, 1 H), 3.51-3.62 (m, 2 H), 4.15 (dd, 1 H, J = 8.8, 6.3 Hz), 4.27 (dd, 1 H, J = 9.0, 6.3 Hz), 4.98-5.15 (m, 3 H), 6.57 (t ap, 1 H, J = 2.8 Hz, H-4), 7.26-7.32 (m, 6 H), 7.43 (d, 2 H, J = 8.2 Hz), 7.46 (d, 2 H, J = 8.2 Hz); ^{13}C RMN (125 MHz) δ 13.7, 13.8, 21.3, 21.9, 22.1, 28.4, 28.9, 29.3, 29.4, 29.7, 30.3, 33.7, 35.8, 35.9, 37.8, 38.7, 40.2, 41.0, 46.1, 46.5, 51.2, 51.4, 52.9, 53.6, 66.6, 67.4, 125.0, 125.1, 127.5, 127.9, 128.2, 128.3, 128.4, 128.5, 129.5, 129.6, 133.4, 133.8, 136.2, 136.8, 138.9, 139.1, 141.0, 141.1, 145.1, 145.4, 154.4, 154.7, 172.0, 172.3; IR (película): 2957, 2925, 2854, 1740, 1701, 1493, 1412, 1357,

1260, 1195, 1176, 1150, 1111, 1083, 1040, 807, 770, 739, 699, 660, 622 cm^{-1} ; **HRMS** (ES) calcd para $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{NO}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 510.2309; **encontrado**: 510.2292.

V.8.15 Síntesis de (1*R*,2*R*,5*R*,6*S*,*S*₅)-5-*n*-Butil-2-[2-(*tert*-butildifenilsililoxi)etil]-6-formil-4-(*p*-tolilsulfinil)ciclohex-3-enilcarbamato de bencilo, **123 y (+)-(1*R*,2*R*,5*S*,6*R*,*S*₅)-5-*n*-Butil-2-[2-(*tert*-butildifenilsililoxi)etil]-6-formil-4-(*p*-tolilsulfinil)ciclohex-3-enilcarbamato de bencilo, **124**.**



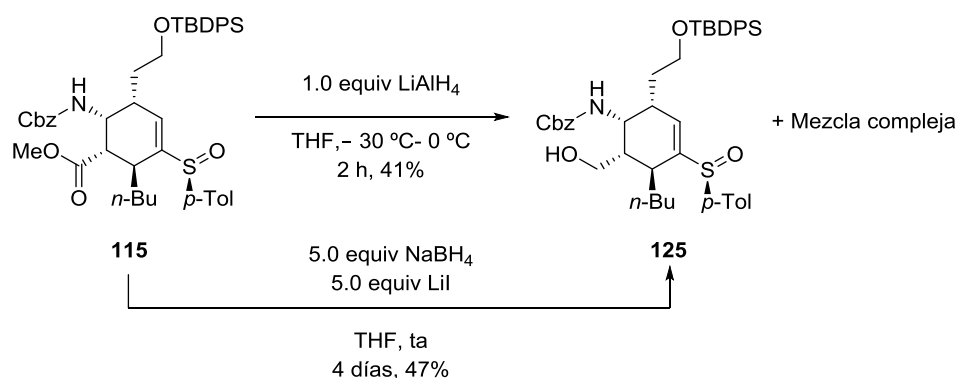
A una disolución de **111** (12 mg, 0.015 mmol, 1.0 equiv) en THF (20 mL/mmol) a -78 °C se añadió una disolución 1 M de hidruro de diisobutilaluminio DIBAL-H en hexano (58 μL , 0.058 mmol, 4.0 equiv). La mezcla se agitó a -78 °C durante 5 h hasta observar la desaparición del sustrato de partida (CCF). La reacción se hidrolizó con una disolución 10% de HCl, se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (x3). Los extractos orgánicos juntos se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. En el espectro del crudo se observó la formación del aldehído **123** como único producto. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna con gel desactivada con Et_3N (5-40% EtOAc-hexano). Tras la columna se obtuvo **123** (4 mg, 0.005 mmol, 36%) y su epímero **124** (7 mg, 0.095 mmol, 63%). El aldehído **123** epimerizó espontáneamente a **124** a temperatura ambiente en 3 días.

Datos de 123: R_f = 0.53 (50% EtOAc-hexano); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 0.79 (t, 3 H, J = 7.1 Hz, Me-*n*-Bu), 1.03 (s, 9 H), 1.09-1.34 (m, 4 H), 1.44-1.62 (m, 2 H), 1.67-1.79 (m, 2 H), 2.21-2.49 (m, 1 H), 2.39 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 2.46-2.54 (m, 1 H), 3.71-3.84 (m, 2 H), 4.33-4.41 (m, 1 H, H-1), 4.94-5.10 (m, 3 H, $\text{CH}_2\text{-Cbz}$, NH), 6.66 (s ancho, 1 H, H-3), 7.25-7.42 (m, 13 H), 7.48 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.59-7.66 (m, 4 H), 9.76 (s, 1 H, aldehído); **HRMS** (ES) calcd para $\text{C}_{44}\text{H}_{54}\text{NO}_5\text{SSi}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 736.3486; **encontrado**: 736.3519.

Datos de 124: R_f = 0.55 (50% EtOAc-hexano); $[\alpha]_D^{20}$ = +13.0 (c = 1.37); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 0.83 (t, 3 H, J = 7.0 Hz, Me-*n*-Bu), 1.03 (s, 9 H), 1.09-1.27 (m, 4 H), 1.38-1.49 (m, 2 H), 1.58-1.73 (m, 2 H), 2.27-2.35 (m, 1 H), 2.41 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 2.70-2.89 (m, 2 H), 3.76 (t, 2 H, J = 5.7 Hz, $\text{CH}_2\text{-OTBDPS}$), 4.19-4.30 (m, 1 H, H-1), 5.03 (s, 2 H, $\text{CH}_2\text{-Cbz}$), 5.40 (d, 1 H, J = 9.2 Hz, NH), 6.69 (dd, 1 H, J = 4.7, 1.5 Hz, H-3), 7.25-7.44 (m, 13 H), 7.49 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.61-7.65 (m, 4 H), 9.32 (d, 1 H, J = 3.3 Hz, aldehído); $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ 13.7, 19.2, 21.4, 22.5, 26.9, 27.5, 30.9, 33.4, 33.7, 35.1, 48.5, 52.6, 61.4, 67.1, 126.3, 127.8, 128.1, 128.2, 128.5,

129.3, 129.8, 129.9, 130.3, 133.5, 135.6, 136.3, 139.8, 142.8, 145.1, 200.6; **IR** (película): 3256, 3034, 2956, 2930, 2858, 1722, 1588, 1532, 1455, 1428, 1390, 1244, 1111, 1084, 1041, 1015, 910, 822, 809, 736, 702, 614 cm^{-1} ; **HRMS** (ES) calcd para $\text{C}_{44}\text{H}_{54}\text{NO}_5\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 736.3486; **encontrado**: 736.3515.

V.8.16 Síntesis de (-)-(1*R*,2*R*,5*S*,6*S*,*S*₅)-5-*n*-Butil-2-[2-(*terc*-butildifenilsililo)etil]-6-(hidroximetil)-4-(*p*-tolilsulfinil)ciclohex-3-enilcarbamato de bencilo, 125.



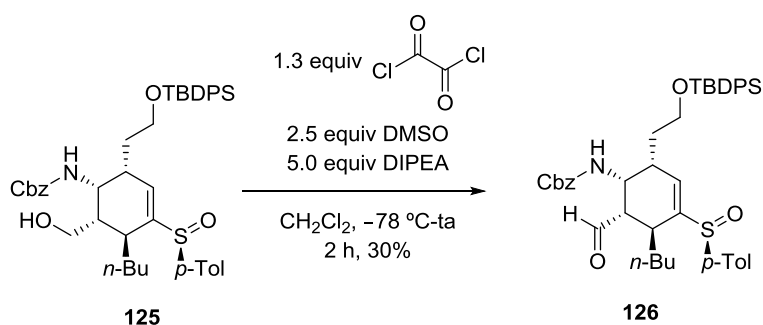
MÉTODO A: A una disolución de **115** (18 mg, 0.023 mmol, 1.0 equiv) en THF (10 mL/mmol) a $-30\text{ }^\circ\text{C}$, se añadió gota a gota una suspensión de LiAlH_4 (1 mg, 0.023 mmol, 1.0 equiv) en THF (10 mL/mmol). La temperatura de la mezcla de reacción se dejó aumentar gradualmente hasta $0\text{ }^\circ\text{C}$ y se agitó a esta temperatura hasta observar la desaparición del sustrato de partida (2 h, CCF). La reacción se hidrolizó a $0\text{ }^\circ\text{C}$ con H_2O (0.5 ml), se extrajo con CH_2Cl_2 (x4), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. EL crudo se purificó mediante cromatografía en columna (10-30% EtOAc-hexano) y dio lugar a **125** (6.9 mg, 0.009 mmol, 41%) y a una mezcla compleja de productos de reducción que no pudo ser purificada.

MÉTODO B: A una disolución de **115** (9 mg, 0.012 mmol, 1.0 equiv) en THF (100 mL/mmol) se añadió borohidruro sódico (3 mg, 0.060 mmol, 5.0 equiv) y yoduro de litio (8 mg, 0.060 mmol, 5.0 equiv). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta observar la desaparición del sustrato de partida (CCF, 4 días). La reacción se hidrolizó con una disolución saturada de NaHCO_3 y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (x4) y los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna (10-50% EtOAc-hexano) para dar lugar a **125** (4.3 mg, 0.0058 mmol, 47%) como un aceite incoloro.

Datos de 125: $R_f = 0.20$ (30% EtOAc-hexano); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -11.7$ ($c = 0.35$); $^1\text{H RMN}$ (500 MHz-COSY) δ 0.79 (t, 3 H, $J = 7.1\text{ Hz}$, Me-*n*-Bu), 0.98-1.15 (m, 4 H, *n*-Bu), 1.04 (s, 9 H), 1.53-1.64 (m, 1 H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-OTBDPS}$), 1.66-1.75 (m, 1 H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-OTBDPS}$), 1.92-1.94 (m, 1 H, *n*-Bu), 1.96-2.02 (m, 1 H, *n*-Bu), 2.27 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 2.76-2.78 (m, 1 H, H-2), 2.97 (t, 1 H, $J = 10.2\text{ Hz}$, H-5), 3.47-3.63 (m, 3 H, $\text{CH}_2\text{-OH}$, H-6), 3.74 (t, 2 H, $J = 6.0\text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{-OTBDPS}$), 4.13

(dt, 1 H, $J = 9.9, 2.9$ Hz, H-1), 4.29 (d, 1 H, $J = 9.9$ Hz, NH), 4.96 (d, 1 H, $J = 12.2$ Hz, CH₂-Cbz), 5.04 (d, 1 H, $J = 12.2$ Hz, CH₂-Cbz), 6.33 (s ancho, 1 H, H-3), 7.21 (d, 2 H, $J = 7.9$ Hz), 7.23-7.26 (m, 2 H), 7.30-7.44 (m, 11 H), 7.61-7.64 (m, 4 H); ¹³C RMN (125 MHz) δ 14.0, 19.2, 21.3, 22.8, 26.8, 26.9, 30.3, 33.8, 34.0, 36.2, 45.1, 48.5, 60.8, 61.7, 67.2, 124.5, 127.8, 127.9, 128.3, 128.5, 129.8, 130.1, 133.3, 135.5, 135.8, 136.0, 139.6, 141.5, 148.9, 157.9; IR (película): 3434, 2957, 1643, 1427, 1241, 1110, 1028, 701, 614 cm⁻¹; HRMS (ES) calcd para C₄₄H₅₆NO₅SSi [M+H]⁺: 738.3643; encontrado: 738.3680.

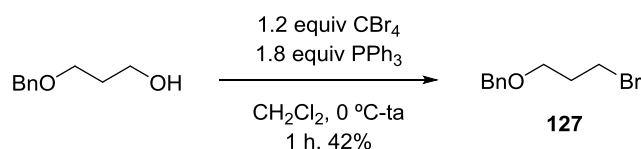
V.8.17 Síntesis de (-)-(1S,2S,5R,6R,S₅)-5-*n*-Butil-[2-(*terc*-butildifenilsililoxi)etil]-6-formil-4-(*p*-tolilsulfinil)ciclohex-3-enilcarbamato de bencilo, 126.



A una disolución de cloruro de oxalilo (20 μ L, 0.234 mmol, 1.3 equiv) en CH₂Cl₂ anhidro (10 mL/mmol) a -78 °C se añadió dimetil sulfóxido DMSO (32 μ L, 0.45 mmol, 2.5 equiv). La mezcla se agitó a -78 °C durante 15 minutos, tras los cuales se añadió gota a gota una disolución de **125** (132 mg, 0.18 mmol, 1.0 equiv) en CH₂Cl₂ (10 mL/mmol). Se agitó a -78 °C durante 1 h y se añadió diisopropil etil amina DIPEA (0.16 mL, 0.9 mmol, 5.0 equiv). La temperatura de la reacción se dejó aumentar gradualmente hasta temperatura ambiente (2 h) tras lo que se hidrolizó con H₂O (1 mL). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (x3). Los extractos orgánicos juntos se secaron con MgSO₄, se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna (5-30% EtOAc-hexano) para dar lugar a **126** (40 mg, 0.054 mmol, 30%).

Datos de 126: $R_f = 0.42$ (30% EtOAc-hexano); $[\alpha]_D^{20} = -25.2$ ($c = 0.32$); ¹H RMN (300 MHz) δ 0.82 (t, 3 H, $J = 7.2$ Hz, Me-*n*-Bu), 1.07 (s, 9 H), 1.09-1.28 (m, 4 H), 1.44-1.79 (m, 4 H), 2.25 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 2.55 (d, 1 H, $J = 7.1$ Hz, H-6), 2.76-2.93 (m, 2 H, H-2, H-5), 3.81 (t, 2 H, $J = 5.6$ Hz, CH₂-OTBDPS), 4.38 (s, 2 H, NH, H-1), 4.95 (s, 2 H, CH₂-Cbz), 6.42 (s ancho, 1 H, H-3), 7.18-7.43 (m, 15 H), 7.57-7.65 (m, 4 H), 9.35 (s, 1 H, aldehído); ¹³C RMN (75 MHz) δ 13.8, 19.3, 21.2, 22.5, 27.0, 27.6, 31.4, 32.3, 33.7, 37.2, 48.0, 55.4, 61.2, 67.0, 124.3, 125.3, 127.7, 127.8, 127.9, 128.2, 128.5, 129.5, 129.6, 129.8, 130.0, 130.2, 133.7, 135.6, 136.4, 140.1, 141.5, 148.5, 155.9, 200.1; IR (película): 3417, 3070, 3048, 2955, 2930, 2858, 2731, 1723, 1588, 1499, 1470, 1342, 1237, 1111, 1086, 1042, 910, 822, 811, 736, 702, 614, 500 cm⁻¹; HRMS (ES) calcd para C₄₄H₅₄NO₅SSi [M+H]⁺: 736.3486; encontrado: 736.3553.

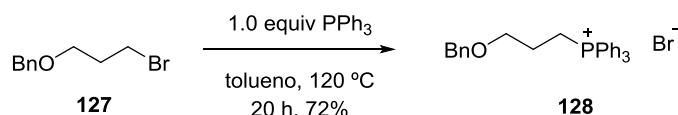
V.8.18 Síntesis de [(3-Bromopropoxi)metil]benceno, **127**.²⁶⁶



A una disolución de 3-(benciloxi)propan-1-ol (3.2 mL, 20 mmol, 1.0 equiv) en CH_2Cl_2 (2 mL/mmol) a 0 °C, se añadió tretrabromuro de carbono (7.96 g, 24 mmol, 1.2 equiv) y trifenilfosfina (9.44 g, 36 mmol, 1.8 equiv). La temperatura se dejó subir gradualmente hasta temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura hasta observar la desaparición del sustrato de partida (CCF, 21 h). El crudo se diluyó con Et_2O y se filtró por gravedad. El disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se purificó mediante cromatografía en columna (5-20% EtOAc -hexano) para dar lugar a **127** (1.916 g, 8.37 mmol, 42%). Los datos espectroscópicos de **127** coinciden con los publicados en la literatura.

Datos de 127: R_f = 0.31 (20% EtOAc -hexano); $^1\text{H RMN}$ (400 MHz) δ 2.06 (q, 2 H, J = 6.3 Hz), 3.46 (t, 2 H, J = 6.6 Hz), 3.53 (t, 2 H, J = 5.8 Hz), 4.45 (s, 2 H), 7.29 (m, 5 H); $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz) δ 31.2, 33.5, 68.2, 73.6, 128.13, 128.15, 128.9, 138.8.

V.8.19 Síntesis de Bromuro de [3-(benciloxi)propil]trifenilfosfonio, **128**.²⁶⁷



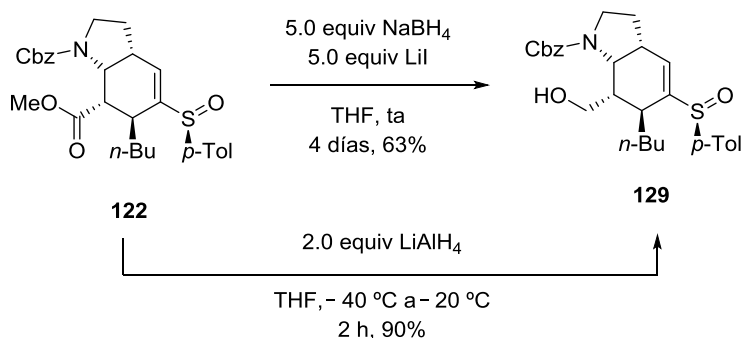
A una disolución de **127** (1.916 g, 8.37 mmol, 1.0 equiv) en tolueno (2 mL/mmol) se añadió trifenilfosfina (2.195 g, 8.37 mmol, 1.0 equiv). La reacción se calentó a reflujo de tolueno hasta observó la desaparición del sustrato de partida (CCF, 20 h). El disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se purificó mediante recristalización en acetonitrilo/ Et_2O para dar lugar a **128** (2.977 g, 6.05 mmol, 72%). Los datos espectroscópicos de **128** coinciden con los publicados en la literatura.

Datos de 128: pf = 152 °C; $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 1.92-2.04 (m, 2 H), 3.82 (t, 2 H, J = 5.1 Hz), 3.84-4.02 (m, 2 H), 4.47 (s, 2 H), 7.27-7.31 (m, 5 H), 7.62-7.91 (m, 15 H).

²⁶⁶ Frankowski, K. J.; Golden, J. E.; Zeng, Y.; Lei, Y.; Aubé J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6018-6024.

²⁶⁷ Ziegler, F. E.; Klein, S. I.; Pati, U. K.; Wang, T. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2730-2737.

V.8.20 Síntesis de (+)-(3aR,6S,7S,7aR,S₅)-6-*n*-Butil-7-(hidroximetil)-5-(*p*-tolilsulfinil)-2,3,3a,6,7,7a-hexahidro-1*H*-indol-1-carboxilato de bencilo, 129.

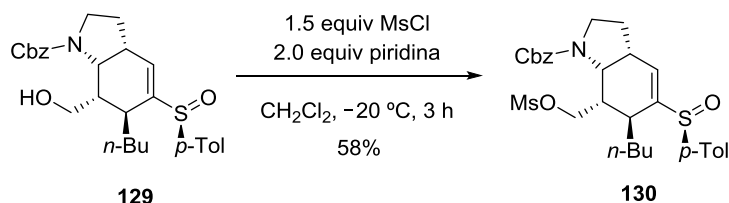


MÉTODO A: A una disolución de **122** (5 mg, 0.0098 mmol, 1.0 equiv) en THF (100 mL/mmol) se añadió borohidruro sódico (2 mg, 0.049 mmol, 5.0 equiv) y yoduro de litio (6 mg, 0.049 mmol, 5.0 equiv). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta observar la desaparición del sustrato de partida (CCF, 4 días). La reacción se hidrolizó con una disolución saturada de NaHCO_3 y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (x4) y los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna (10-50% EtOAc-hexano) para dar lugar a **129** (3 mg, 0.0062 mmol, 63%) como un aceite incoloro.

MÉTODO B: A una disolución de **122** (13 mg, 0.025 mmol, 1.0 equiv) en THF (10 mL/mmol) a -40 °C , se añadió gota a gota una suspensión de LiAlH_4 (2 mg, 0.051 mmol, 2.0 equiv) en THF (10 mL/mmol). La temperatura de la mezcla de reacción se dejó aumentar gradualmente hasta -20 °C y se agitó a esta temperatura hasta observar la desaparición del sustrato de partida (2 h, CCF). La reacción se hidrolizó a 0 °C con H_2O (0.5 mL), se extrajo con CH_2Cl_2 (x4), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. EL crudo se purificó mediante cromatografía en columna (50-100% EtOAc-hexano) y dio lugar a **129** (11 mg, 0.020 mmol, 90%) como un aceite incoloro.

Datos de 129 (mezcla de rotámeros): $R_f = 0.48$ (100% EtOAc); $[\alpha]_D^{20} = +45.7$ ($c = 0.57$); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz-COSY) δ 0.64-0.67 (m, 4 H, *n*-Bu), 0.98-1.40 (m, 6 H, *n*-Bu, H-3), 2.06-2.22 (m, 1 H, H-3), 2.32-2.47 (m, 2 H, H-7, H-6), 2.39 (s, 3 H, Me-*p*Tol), 2.51-2.69 (m, 1 H, $\text{CH}_2\text{-OH}$), 2.83-3.01 (m, 1 H, H-3a), 3.14-3.27 (m, 1 H, $\text{CH}_2\text{-OH}$), 3.29-3.42 (m, 1 H, H-2), 3.45-3.52 (m, H-2), 4.13-4.34 (m, 1 H, H-7a), 5.04-5.14 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{-Cbz}$), 7.26-7.35 (m, 6 H), 7.45-7.52 (m, 3 H); **IR** (película): 3425, 3052, 2956, 2929, 1698, 1494, 1455, 1416, 1300, 1265, 1118, 1083, 1043, 1014, 810, 735, 699, 624 cm^{-1} ; **EM** (ES) m/z (%): 482 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

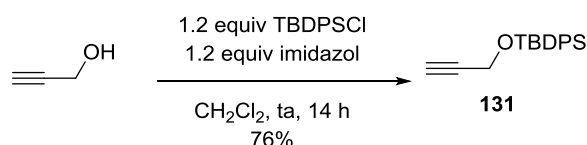
V.8.21 Síntesis del mesilato de (-)-(3aR,6S,7S,7aR,S₅)-6-*n*-Butil-7-(hidroximetil)-5-(*p*-tolilsulfinil)-2,3,3a,6,7,7a-hexahidro-1*H*-indol-1-carboxilato de bencilo, **130**.



A una disolución de **129** (7 mg, 0.0145 mmol, 1.0 equiv) en CH₂Cl₂ (20 mL/mmol) se añadió piridina (2 µL, 0.0218 mmol, 1.5 equiv) y se llevó a -20 °C. A esta temperatura se añadió cloruro de mesilo (2 µL, 0.0218 mmol, 1.5 equiv) y la reacción se agitó a -20 °C hasta observar la desaparición del sustrato de partida (CCF, 3 h). Una vez completada la reacción se hidrolizó con H₂O (0.5 mL) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (x3), los extractos orgánicos juntos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna (30-100% EtOAc-hexano para dar lugar a **130** (4.7 mg, 0.0084 mmol, 58%) como un aceite incoloro.

Datos de 130 (mezcla de rotámeros): $R_f = 0.44$ (100% EtOAc); $[\alpha]_D^{20} = -8.6$ ($c = 0.45$); ¹H RMN (300 MHz) δ 0.68 (t, 3 H, $J = 6.8$ Hz, Me-*n*-Bu), 0.81 (t, 3 H, $J = 6.8$ Hz, Me-*n*-Bu), 0.95-1.63 (m, 11 H), 2.12-2.24 (m, 1 H), 2.25-2.41 (m, 1 H), 2.38 (s, 3 H, Me-*p*Tol), 2.65 (s, 3 H, MsO), 2.67 (s, 3 H, MsO), 2.59-2.75 (m, 1 H), 2.88-3.02 (m, 2 H), 3.11 (dt, 1 H, $J = 22.9, 9.4$ Hz), 3.28-3.43 (m, 1 H), 3.58 (d, 1 H, $J = 11.6$ Hz), 3.61 (d, 1 H, $J = 11.2$ Hz), 3.75-3.83 (m, 1 H), 4.20 (dd, 1 H, $J = 8.4, 6.2$ Hz), 4.30 (dd, 1 H, $J = 8.9, 6.1$ Hz), 5.02-5.15 (m, 2 H, CH₂-Cbz), 6.50 (s, 1 H, H-4), 7.26-7.35 (m, 6 H), 7.41-7.49 (m, 3 H); IR (película): 3032, 2956, 2928, 2857, 1694, 1456, 1428, 1297, 1260, 1206, 1173, 1118, 1083, 1048, 1014, 853, 811, 759, 698, 529 cm⁻¹; HRMS (ES) calcd para C₂₉H₃₈NO₆S₂ [M+H]⁺: 560.2135; **encontrado**: 560.2086.

V.8.22 Síntesis de *terc*-Butildifenil(prop-2-in-1-iloxi)silano, **131**.²⁶⁸



A una disolución de alcohol propargílico (1.16 mL, 20 mmol, 1.0 equiv) en CH₂Cl₂ (5 mL x mmol) a temperatura ambiente, se añadió imidazol (1.63 mg, 24 mmol, 1.2 equiv) y TBDPSCI (6.14 mL, 24 mmol, 1.2 equiv). La disolución se agitó a temperatura ambiente hasta observar la desaparición del sustrato de partida (CCF, 14 h). El crudo de reacción fue diluido en Et₂O y lavado 2 veces con disolución saturada de NaCl. La fase orgánica fue separada, secada sobre

²⁶⁸ Larrosa, I.; Da Silva, M. I.; Gómez, P. M.; Hannen, P.; Ko, E.; Lenger, S. L.; Linke, S. R.; White, A. J. P.; Wilton, D.; Barret, A. G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14042-14043.

MgSO₄, filtrada y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo fue recristalizado empleando una mezcla de Et₂O/hexano, para dar lugar a **131** puro como un sólido blanco (4.49 g, 15.2 mmol, 76%). Los datos espectroscópicos de **131** coinciden con los publicados en la literatura.

Datos de 131:²⁶⁸ R_f = 0.43 (5% EtOAc-hexano); ¹H RMN (300 MHz) δ 1.11 (s, 9 H), 2.40 (s, 1 H), 4.42 (s, 2 H). 7.53-7.44 (m, 6 H), 7.81-7.78 (m, 4 H).

